TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr A. CHANTEMESSE

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
MÉDECIN DES HÔPITAUX
INSPECTEUR GÉNÉRAL ADJOINT DES SERVICES SANITAIRES

PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS

3, RUE RACINE, 3

—

1901

SECTION I

TITRES SCIENTIFIQUES

EXTERNE DES HÔPITAUX (1877-1879).
INTERNE DES HÔPITAUX (1880-1885).
DOCTEUR EN MÉDECINE (1884).
MÉDECIN DES HÔPITAUX (1885).
AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE (1889).
LAURÉAT DES HÔPITAUX (1883), MÉDAILLE D'OR.
LAURÉAT DE LA FACULTÉ (MÉDAILLE D'ARGENT DE THÈSE, — PRIX JEUNESSE, — PRIX LACAZE).
LAURÉAT DE L'INSTITUT (ACADÉMIE DES SCIENCES, PRIX BRÉANT, 1888).
PRÉPARATEUR A L'ÉCOLE DES HAUTES ÉTUDES (1881).
PRÉPARATEUR AU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE (1883-1886).
CHARGÉ DU COURS PRATIQUE DE BACTÉRIOLOGIE AU MÊME LABORATOIRE (1886-1897).
AUDITEUR AU COMITÉ CONSULTATIF D'HYGIÈNE DE FRANCE (1887).
MEMBRE TITULAIRE DU MÊME COMITÉ (1892).
INSPECTEUR GÉNÉRAL ADJOINT DES SERVICES SANITAIRES (1893).
ATTACHÉ A L'INSTITUT PASTEUR DEPUIS 1885.
MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ ANATOMIQUE.
MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ MÉDICALE DES HÔPITAUX.
MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ D'HYGIÈNE PUBLIQUE.
MEMBRE HONORAIRE DE LA SOCIÉTÉ DE MÉDECINE DE CONSTANTINOPLE.
MEMBRE HONORAIRE DE LA SOCIÉTÉ HONGROISE D'HYGIÈNE DE BUDA-PEST.
MISSIONS SCIENTIFIQUES EN FRANCE, EN ALLEMAGNE, EN AUTRICHE, EN TURQUIE.

ENSEIGNEMENT

Démonstrations aux travaux pratiques d'Anatomie pathologique de la Faculté (1882, 1883, 1884, 1885).

Conférences de pathologie interne faites à la Faculté sur les maladies des voies respiratoires (1891-1892).

Conférences de pathologie interne faites à la Faculté sur les maladies du cœur et des reins (1892-1893).

Suppléance de M. le professeur G. Sée à la chaire de clinique médicale de l'Hôtel-Dieu (1894).

Cette suppléance a eu lieu pendant le semestre d'été. J'ai fait alors, suivant le programme, des leçons de clinique médicale qui ont été rédigées par mon interne, M. Lorrain, et dont quelques-unes (Syringomyélie à forme acromégalique, Infection puerpérale, Pleurésie du stade roséolique de la syphilis) ont déjà été publiées (*Progrès médical*, *Presse médicale*). Les autres leçons ont porté sur les sujets suivants : La spécificité de la fièvre typhoïde; Les causes secondes de la fièvre typhoïde; Les formes prolongées de la fièvre typhoïde; Les troubles cardio-vasculaires de la fièvre typhoïde; Les néphrites dothiénentériques; Fièvre typhoïde et grossesse; Les troubles trophiques hystériques. Ces leçons ont été faites au moment où finissait l'épidémie typhoïde parisienne de 1894.

Pendant les années 1884 et 1885, j'allai, sur le conseil de mon maître M. Cornil, faire un séjour de plusieurs mois en Allemagne et en Autriche pour apprendre la bactériologie dans les

laboratoires de Munich, chez M. Bollinger, Berlin, chez M. Koch, et Vienne, chez M. Weichselbaum. A mon retour, M. Cornil me confia la direction de la section de bactériologie qu'il créa à son laboratoire. Depuis l'année 1886 jusqu'à maintenant, j'ai fait régulièrement, d'abord seul et plus tard avec l'aide de M. Widal et de M. Bezançon, un cours théorique et pratique de bactériologie et de médecine expérimentale.

Pendant les premières années de son fonctionnement, ce cours n'avait point d'analogue, puisque le laboratoire de M. Pasteur n'était pas ouvert au public. Des étudiants, des médecins français et étrangers, des médecins des hôpitaux, des agrégés de la Faculté me firent l'honneur d'assister à mes leçons. M. Cornil avait mis à ma disposition quelques salles de son nouveau laboratoire à l'École pratique; mais pour faire l'achat des appareils nécessaires, pour assurer le fonctionnement du cours, les crédits manquaient. Les libéralités volontaires des élèves y ont pourvu.

Qu'il me soit aussi permis de rappeler qu'à la suite de la mission que M. Pasteur m'avait confiée auprès du sultan Abdul-Hamid, j'ai obtenu que l'enseignement en français, supprimé à l'École de médecine de Constantinople depuis la guerre de 1870, fût rétabli. Une chaire et un Institut de bactériologie ont été créés, et la direction en a été confiée sur ma demande à M. le docteur Nicolle, ancien préparateur du laboratoire d'anatomie pathologique de la Faculté et de l'Institut Pasteur.

Voici le programme et le sommaire des leçons faites au laboratoire de bactériologie.

PREMIÈRE LEÇON

But du cours. — Aperçu sur les caractères généraux des bactéries.

Revue des procédés par lesquels on arrive au diagnostic bactériologique: examen direct des microbes; mobilité, forme, présence de spores, etc.

Réactions colorantes. — Aspects sur les divers milieux de culture. — Inoculation aux animaux.

DEUXIÈME LEÇON

Nécessité de milieux stériles. — Insuffisance de l'ébullition.

Stérilisation par la chaleur sèche. — Four à flamber, 160° à 180°, sert pour la verrerie et les instruments. — Stérilisation par la vapeur à l'autoclave de 110° à 120°.

TROISIÈME LEÇON

Fabrication des milieux de culture liquides. — Bouillon, bouillon lactosé, eau peptonisée, lait, etc. — Avantages et inconvénients des milieux liquides.

QUATRIÈME LEÇON

Fabrication de la gélose. — Gélose glycérinée. — Avantages de ce milieu. — Méthode d'ensemencement sur plusieurs tubes pour la séparation des germes. — Plaques de gélose.

CINQUIÈME LEÇON

Fabrication de la gélatine. — Avantages. — Utilisation pour le diagnostic bactériologique. — Bactéries liquéfiantes et non liquéfiantes. — Divers modes de liquéfaction.

Méthode de séparation des germes, plaques de gélatine, boîtes de Petri. — Tubes d'Esmarch.

SIXIÈME LEÇON

Méthodes de coloration sur lames et lamelles.

Structure des bactéries, réaction histochimique des noyaux cellulaires, emploi des couleurs d'aniline basiques. — Coloration simple. — Violet au tiers. — Violet phéniqué, bleu phéniqué. — Méthode de Gram. Différenciation des bactéries par les méthodes de coloration.

SEPTIÈME LEÇON

Coloration des bactéries dans les coupes.

Méthodes colorant toutes les bactéries. — Méthode de Nicolle, bleu de Kühne et tanin. — Thionine phéniquée. — Méthodes colorant les bactéries qui prennent le Gram. — Méthode de Weigert.

HUITIÈME LEÇON

Charbon.

Étude de la bactéridie. Morphologie : 1° dans le sang ; 2° dans les cultures. — Caractères des cultures. Aspect spécial des cultures de gélatine. — Liquéfaction. — Plaques de gélatine. — Aspect des colonies. — Fixité relative des caractères de culture du charbon. Charbon asporogène. — Propriétés biologiques, différentes pour bactéries et spores. — Action de la dessiccation, chaleur, lumière solaire, etc. — Acide carbonique. — Oxygène sous pression, antiseptiques, etc.

Étiologie ancienne. — Théorie de la pléthore, rôle des mouches. — Étiologie actuelle. — Rôle de la spore. Expériences de Pasteur, Chamberland et Roux.

Rôle du sol. — Champs maudits. — Vers de terre. — Objection de Koch. — Charbon des animaux : Charbon spontané. — Infection gastro-intestinale. — Type de scepticémie. — État du sang, des viscères.

Charbon expérimental, souris, cobaye, lapin. Animaux sensibles. — Animaux réfractaires. — Variations de la virulence du charbon. — Manière d'atténuer la virulence, de la renforcer. — Vaccination charbonneuse.

NEUVIÈME LEÇON

Microbes du sol.

Le sol au point de vue de l'hygiène. — Historique.

Microbes pathogènes : procédés d'étude, leur insuffisance (charbon, tétanos, tuberculose, malaria, fièvre typhoïde, choléra).

Rôle des agents physiques du sol : air, température, humidité.

Rôle des agents vivants du sol.

Critique de la théorie des oscillations de la nappe souterraine.

Épandage : ses avantages, ses inconvénients.

Utilisition future de l'épandage.

DIXIÈME LEÇON

Microbes pyogènes. — Staphylocoques.

Historique. — Étude d'un abcès. — Méthodes de coloration du pus. — Microbes du pus. — Pyogènes ordinaires. — Microbes accidentellement pyogènes. — Pus sans microbes.

Staphylocoques.

Diverses variétés. — Morphologie. — Cultures. — Inoculations aux animaux : suppuration localisée, infection générale. — Produits solubles. — Importance du staphylocoque en pathologie.

Saprophyte (voies respiratoires, digestives, peau).

Pathogène (abcès, furoncle, anthrax), ostéomyélite, pyohémie, infections secondaires.

ONZIÈME LEÇON

Microbes des voies aériennes et digestives supérieures.

1° Microbes de la cavité bucco-pharyngée. — Prolongement du milieu extérieur, etc. — Nombreux germes. — Distinguer : 1° Hôtes de passage : tous les microbes de l'eau, de l'air; 2° Hôtes permanents : les seuls à étudier. — Distinguer saprophytes et pathogènes. — Méthodes de recherche des bactéries de la bouche. — Examen direct, ensemencement sur plusieurs tubes, plaques de gélose; emploi de milieux spéciaux, sérum de bœuf. — Inoculation aux animaux.

Microbes pathogènes.—Pneumocoques, streptocoques, staphylocoques, bacterium coli, pneumobacille, tetragène, etc. — Faible virulence de ces microbes. — Moyens de protection de la cavité buccopharyngée.

Microbes des fosses nasales. — Larynx, trachée, bronches.

DOUZIÈME LEÇON

Streptocoque.

Présence de microcoques en chaînettes dans le pus, la lymphe érysipélateuse. — L'infection puerpérale. — Identification de ces divers streptocoques.

Streptocoques de la cavité bucco-pharyngée. — Nombreuses classifications. — Insuffisance des caractères morphologiques et biologiques pour la différenciation. — Polymorphisme du streptocoque.

Étude du microbe. — Morphologie. — Cultures. — Emploi de mélange de sérum et de bouillon pour conserver la virulence. — Caractères de culture variables sur bouillon, lait, gélatine, pommes de terre, etc.

Inoculation aux animaux, érysipèle, abcès, infections générales. — Myélites expérimentales, etc.

Vaccinations.

TREIZIÈME LEÇON

Bacille pyocyanique.

Morphologie : Polymorphisme. — Cultures; fluorescence. — Inoculation aux animaux. — Saprophyte (air, eau, bouche, intestin, bronches).

Rôle en pathologie humaine (pus bleu, infection générale).

Micrococcus tétragènes.

Morphologie : Dans le sang et le pus : tétrades, capsules.

Cultures : ne liquéfie pas la gélatine.

Inoculations aux animaux : souris (septicémie).

Rôle en pathologie humaine : saprophyte (bouche, bronches, nez).

Pathogène (abcès péri-buccaux, bronchites, infections secondaires chez les tuberculeux, infection générale).

QUATORZIÈME LEÇON

Microbes de l'eau.

Opinions des anciens sur les épidémies provoquées par l'eau potable.

Méthodes de jugement de la qualité de l'eau potable : physique, chimique, bactériologique.

Procédés d'analyse. Méthodes de Miquel, Koch, procédés mixtes.

Critique de ces méthodes. Examen physique et chimique auxiliaire.

Vitalité des microbes saprophytes et pathogènes dans l'eau.

Analyse et critique des travaux publiés.

Épuration spontanée des eaux.

Épuration artificielle : chaleur; filtration centrale; filtration domestique.

QUINZIÈME LEÇON

Pneumocoque.

Morphologie : 1° Dans les crachats, les exsudats et le sang. — Diplocoque. — Présence de capsules. — Méthode de coloration des capsules. — Deux variétés de pneumocoques : œdématogène et fibrinogène.

2° Dans les cultures, pas de capsule, parfois chaînettes. — Prend le Gram. — Cultures. — Propriétés biologiques. — Faible vitalité. — Méthodes pour conserver cette vitalité. — Inoculation aux animaux. — La souris est l'animal réactif; le lapin sensible à l'inoculation intra-veineuse; le cobaye réfractaire.

Variations de la virulence. — Méthodes d'exaltation. — Toxine pneumonique, sa fragilité. — Méthodes de vaccination.

Pneumocoques en pathologie humaine. — Saprophyte. — Cavité buccopharyngée. — Nez. — Bronche. — Intestin. — Microbe de la pneumonie. — Son rôle dans les broncho-pneumonies. — Endocardites infectieuses, méningites, otites, arthrites, péritonites, etc.

SEIZIÈME LEÇON

Pneumobacille.

Morphologie : 1° Dans les crachats et les exsudats, diplococcobacille en capsule.

2° Dans les cultures. — Microbe pléomorphe, bacilles, filaments, immobile, ne prend pas le Gram. — Absence de capsules. — Caractères de cultures : clou sur gélatine.

Inoculation aux animaux; septicémie.

Rôle en pathologie. — Saprophyte : cavité buccopharyngée. — Pathogène : broncho-pneumonies, otites, abcès, septicémies.

Bacille de l'influenza.

Nombreux microbes d'infection secondaire dans les crachats des grippés. — Méthode de Pfeiffer.

Morphologie. Petit bacille, ne prend pas le Gram. — Cultures sur milieux additionnés de sang. — Inoculation aux animaux.

DIX-SEPTIÈME LEÇON

Microbes de l'air.

Opinion des anciens. — Expériences de Pasteur sur la génération spontanée. Objections tentées contre ces expériences.

Technique de l'analyse bactériologique de l'air. — Critique.

Numération des microbes de l'air. — Nature de ces microbes.

Résistance variable des bactéries en présence de l'air.

Rôle de l'air dans la transmission de certaines maladies.

DIX-HUITIÈME LEÇON

Bacille typhique.

Morphologie. — Réactions colorantes, mobilité, présence de cils.

Cultures. — Plaques de gélatine. — Pomme de terre, lait, bouillon lactose. — Inoculation aux animaux. Fièvre typhoïde expérimentale.

Anatomie pathologique de la fièvre typhoïde chez l'homme, chez les animaux. — Toxine typhique. — Immunisation des animaux. — Sérothérapie.

Diagnostic du bacille typhique. Action sur les substances ternaires, quaternaires. (Ne donne pas la réaction de l'indol, ne fait pas fermenter la lactose.)

Action du sérum des animaux vaccinés sur le bacille d'Eberth.

Séro-diagnostic.

Étiologie de la fièvre typhoïde.

Difficulté de séparer le bacille typhique du colibacille. — Milieux phéniques, milieu d'Elsner.

DIX-NEUVIÈME LEÇON

Colibacille.

Morphologie. Pléomorphisme: coccobacille, bacille, filaments, cils, mobilité : inconstante. Ne prend pas le Gram.

Cultures : coagule le lait, fait fermenter la lactose, réaction de l'indol. — Résistance à la chaleur. — Inoculations aux animaux : lapin, cobaye, souris (congestion, hémorrhagie, fausses membranes, septicémie, pyohémie, lésions intestinales, paralysies). — Toxines, leur action. — Saprophyte (intestin grêle, côlon).

Rôle en pathologie. — Affections de l'intestin et des annexes de l'intestin. — Abcès. — Infection urinaire, infection générale.

Paracolibacilles. Leurs variétés (bacille lactique, bacille de l'endocardite infectieuse, etc.).

VINGTIÈME LEÇON

Proteus.

Morphologie. — Polymorphisme. — Cultures. — Odeur. — Liquéfaction rapide de la gélatine. — Inoculation aux animaux. — Abcès. — Intoxication. — Présence du proteus dans l'intestin normal. — Microbe d'infection cadavérique.

Rôle en pathologie. — Abcès. — Pleurésie. — Infection puerpérale, etc.

VINGT-ET-UNIÈME LEÇON

Diphtérie.

Historique.

Morphologie. — Bâtonnet. — Prend le Gram. — Longueur variable : court, moyen, long. — Culture. — Sérum, gélose, bouillon.

Vitalité extrême. Action de la température, de la lumière, des antiseptiques. — Inoculation aux animaux (animal de choix : cobaye), muqueuses, plaie sous-cutanée, péritoine, veines.

Toxine diphtérique. — Immunisation des animaux. — Diphtérie chez l'homme. Fausses membranes. — Mode de recherche du b. de Lœffler. Culture sur sérum. — Diagnostic bactériologique; pseudo-diphtérie. — Sérothérapie.

VINGT-DEUXIÈME LEÇON

Choléra.

Épidémies cholériques. — Vibrion indien de Koch; premiers caractères — microbes de Finckler, de Deneke, de Miller, etc.

Caractères du vrai vibrion cholérique d'après Koch (1892).

Les divers vibrions trouvés dans le choléra — dans l'eau.

Caractères obtenus par la réaction de Pfeiffer; objections.

Le vibrion cholérique est bien l'agent pathogène du choléra.

Découvertes de Metchnikoff sur l'étiologie cholérique. Le choléra de l'homme et du jeune lapin.

Caractères du microbe : forme, coloration, culture, réactions chimiques, épreuve du sérum.

Vaccination cholérique. — Inoculations sous la peau, dans le péritoine

Toxine cholérique. Sérum anticholérique.

VINGT-TROISIÈME LEÇON

Tuberculose.

Nécessité de procédés spéciaux pour la coloration du bacille : Procédés de Koch, d'Ehrlich, de Ziehl, de Kühne, de Borrel. Morphologie.

Nécessité de procédés spéciaux pour la culture. — Emploi du sérum de bœuf, de bouillon de veau et de gélose glycérinée, de pomme de terre glycérinée.

Caractères des cultures : voile à la surface, liquide reste limpide.

Précautions à prendre pour l'ensemencement.

Inoculations aux animaux, — cobaye, — type Villemin.

Lapin plus résistant. Sensibilité des divers animaux.

Tuberculose aviaire. — Unité ou dualité. — Caractères des cultures.

Inoculation au lapin; type Yersin.

Tuberculine. — Vaccination.

VINGT-QUATRIÈME LEÇON

Pseudo-tuberculose.

Structure du tubercule. — Ce n'est pas une réaction spécifique.

Lésions de la syphilis, morve, lèpre. — Pseudo-tuberculose.

Pseudo-tuberculose : 1° par substances inanimées; 2° par parasites animaux ; 3° par microbes autres que le bacille de Koch : zooglées, parasites mycosiques, aspergillus fumigatus, actinomycose.

Pseudo-tuberculose aspergillaire.

Aspergillus fumigatus. — Mycélium, spores.

Caractères des cultures. — Action sur les animaux. — Pseudo-tuberculose aspergillaire chez l'homme. — Gaveurs de pigeons.

Actinomycose.

Morphologie dans le pus; grains jaunes. — Filaments ramifiés avec masses renflées en massue. — Cultures. — Actinomycose des animaux. Lésions chez l'homme.

VINGT-CINQUIÈME LEÇON

Technique des anaérobies. — Vibrion septique.

Microbes aérobies et anaérobies; anaérobies facultatifs, levure de bière.

Méthodes approchées.

1° Sur milieux liquides ; — adjonction de corps réducteurs.

2° Sur milieux solides.

3° Procédé de séparation des germes ; tube de Vignal.

Méthodes rigoureuses.

Emploi du vide. — Trompe à eau. — Machine d'Alvergnat.

1° Milieux liquides. — Tubes de Pasteur, pipettes. — 2° Milieux solides. Procédés de Roux. — 3° Méthode de séparation des germes.

Vibrion septique.

Morphologie. — Étude de la sérosité péritonéale du cobaye. — Mobilité. — Cultures. — Anaréobie.

Inoculation aux animaux. — Inoculation au cobaye avec cultures ou terre végétale. — Lésions gangréneuses.

Présence du vibrion dans le sol, l'intestin des herbivores.

Rôle en pathologie humaine. — Gangrène gazeuse.

VINGT-SIXIÈME LEÇON

Tétanos.

Morphologie du bacille. Spores terminales. — Aspects d'épingles.

Cultures anaérobies. — Résistance des spores. — Procédés pour obtenir le microbe en cultures pures. — Inoculation aux animaux, cobayes, souris, lapins, tétanos expérimental.

Nature du tétanos, infection locale. — Intoxication générale.

Toxine tétanique. — Modification de la toxine. — Vaccination. — Propriétés du sérum des animaux vaccinés. — Présence du bacille tétanique dans le sol, les poussières, le tube digestif des animaux. — Tétanos chez l'homme.

VINGT-SEPTIÈME LEÇON

Gonocoque.

Morphologie : à l'état frais; après coloration. Diplocoque groupé en amas, — intra-cellulaire, se décolorant par la méthode de Gram.

Biologie. — Cultures; nécessité de milieux spéciaux. — Sérum-gélose (Wertheim). Bouillon-sérum. — Aspect des cultures ; colonies minces et transparentes, peu d'exubérance, vitalité très limitée. — Technique des ensemencements. — Inoculations. — Diagnostic du gonocoque.

Le gonocoque en pathologie : *Blennorrhagie locale* chez l'homme. — Uréthrite. — Complications : 1° par propagation; 2° par contiguïté; 3° par continuité, app. génital, app. urinaire.

Blennorrhagie locale chez la femme. Inoculation directe extra-génitale (œil, anus, rectum).

Blennorrhagie généralisée. État général, sang, cœur, vaisseaux, séreuses, articulations, tissu cellulaire, reins, système nerveux, peau, etc.

VINGT-HUITIÈME LEÇON

Choléra des poules.

Épizooties : pigeons, poules, canards.

Morphologie. — Cultures. — Inoculations aux animaux : dans le muscle pectoral de la poule, aspect de l'animal. Mort en vingt-quatre heures. — Séquestre du pectoral.

Atténuation du virus. — Vaccination.

Pneumo-entérite des porcs.

Historique.

Morphologie. Cocco-bacille, extrémités plus colorées que le centre. Cultures. — Inoculations aux animaux : souris, cobaye, lapin, porc.

Lésions anatomiques : forme pulmonaire (pneumonie fibrineuse); forme intestinale (congestion, ulcérations).
Immunisation des animaux.

Rouget du porc.

Morphologie. Petit bacille. — Cultures : bouillon, gélatine.
Infection expérimentale : ingestion digestive, inoculation.
Évolution de la maladie chez le porc (taches rouges). Formes.
Atténuation du virus. — Vaccination.

VINGT-NEUVIÈME LEÇON

Fièvre intermittente.

Historique. — Découverte de Laveran, hématozoaire.

Méthode d'examen du sang : à l'état frais; après coloration.

Morphologie : corps sphériques; flagella; corps en croissant, corps segmentés.

Présence du pigment noir dans le corps de l'hématozoaire. — Présence dans les leucocytes.

Impossibilité de cultiver les hématozoaires. — Inoculations infructueuses chez les animaux. — Paludisme des oiseaux.

Nature de l'hématozoaire, sporozoaire.

Fièvre récurrente. — Spirochète d'Obermeyer. — Aspect. — Pas de cultures. — Inoculation aux singes. — Expérience de Soudakewitch.

TRENTIÈME LEÇON

Morve.

Historique. — Morphologie. — Bacille.

Cultures. — Réaction sur pomme de terre : couleur brun chocolat.

Inoculation aux animaux : âne; reproduction de la morve aiguë, chronique.

Animal de choix : cobaye mâle (orchite morveuse).

Inoculation sous la peau, si l'on a une culture impure.

Inoculation dans le péritoine si la culture est pure.

Malléine.

Peste.

Historique. — Épidémies anciennes. — Foyers actuels. — Découverte du microbe.

Morphologie. — Bacille.

Cultures. — Milieux usuels. — Inoculations aux animaux : rat, souris.
Peste humaine : bubons, présence du bacille dans le pus.
Peste des animaux; rôle des rats dans la dissémination de l'épidémie.
Sérothérapie.

TRENTE-ET-UNIÈME LEÇON.

Rage.

Rage du chien : rage furieuse, rage mue.
Rage du cheval, du chat, des ruminants, du loup.
Rage chez l'homme : forme convulsive, forme paralytique.
Variations de la période d'incubation jusqu'aux recherches de Pasteur. — Présence du virus rabique dans le système nerveux central et périphérique.
Trépanation; inoculation sous la dure-mère. — Période d'incubation. — Rage furieuse. — Paralysies.
Préparation du virus fixe, par passage successif sur le lapin.
Préparation du virus atténué; dessiccation diminue progressivement la virulence. — Inoculation de moelles de plus en plus virulentes.
Vaccination chez l'homme.

TRENTE-DEUXIÈME LEÇON.

Structure des bactéries.

Structure d'une cellule : noyau, capsules, vacuoles, granulations.
Réactions histo-chimiques.
Modes de reproduction : scissiparité, formation de spores, endospores et arthrospores.
Méthode de coloration des spores.
Classification des bactéries : algues cyanophycées.

TRENTE-TROISIÈME LEÇON.

Immunité.

Définition.
Immunité naturelle tenant à l'espèce, la race, l'individu.
Immunité héréditaire; paternelle douteuse, maternelle.
Immunité acquise. — Manière dont l'organisme acquiert l'immunité. Immunité relative.
Théories générales de l'immunité. — Théorie de l'épuisement, de la

substance ajoutée; théories humorales, bactéricides ou atténuantes; théorie antitoxique. — Phagocytose.

Complexité des phénomènes de l'immunité.

TRENTE-QUATRIÈME LEÇON.

Vaccinations. — Sérothérapie.

Méthodes pour obtenir la vaccination : 1° emploi de faibles doses de virus vivant et virulent; 2° emploi de virus vivant atténué (procédés d'atténuation); 3° emploi des substances sécrétées par les microbes. (Procédés de séparation de ces substances.)

Résultats pratiques. — L'emploi de virus vivant atténué a conduit à la vaccination charbonneuse. — Pratique de cette vaccination. — Qualités de l'immunité conférée par les virus vivants atténués; qualités de vaccin; lente à obtenir, mais persistante et durable. — Immunité active. — Immunité passive.

Sérothérapie.

Le sérum des animaux vaccinés par l'emploi de virus vivant ou de toxines microbiennes est doué de propriétés vaccinales et même curatives.

Qualité de l'immunité : elle s'obtient rapidement; mais est passagère; elle n'a pas des qualités de vaccin, mais d'agent curateur.

Résultats pratiques. — Diphtérie. — Pratique de cette vaccination, tétanos; streptocoque; pneumocoque; bacille typhique. — Choléra.

Nécessité d'une distinction entre les cas où l'animal a été vacciné contre le microbe ou contre la toxine; le sérum est alors curateur contre l'infection microbienne ou contre l'intoxication.

SECTION II

PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE
BACTÉRIOLOGIE

Dans le domaine de la pathologie expérimentale et comparée, j'ai fait des recherches qui sont analysées ici. Je demande la permission de signaler particulièrement celles qui ont abouti à des résultats nouveaux et confirmés. Elles ont porté sur

La fièvre typhoïde;
La dysentérie épidémique;
La pneumopathie des gaveurs de pigeons;
La pneumo-entérite des porcs.

FIÈVRE TYPHOIDE

RÉSUMÉ GÉNÉRAL

Mes recherches sur la fièvre typhoïde représentent la partie principale de mon travail scientifique. Dix ans y ont été consacrés d'une manière à peu près ininterrompue. Avant d'analyser les mémoires que j'ai publiés sur ce sujet, soit seul, soit avec des collaborateurs, il est peut-être utile de rappeler quelles étaient nos connaissances au commencement de l'année 1886 sur le virus de la fièvre typhoïde.

Sur des coupes de rate et de ganglions mésentériques de malades ayant succombé à la fièvre typhoïde, traités par l'acide acétique cristallisé, Eberth avait découvert de petits bacilles; Gaffky (1884) avait coloré et cultivé ces microbes dans une vingtaine d'autopsies. Avec ses cultures, il ne put donner aucune maladie aux petits animaux, ni même au singe, et il chercha en vain ce germe dans l'eau soupçonnée d'avoir donné la fièvre typhoïde. Fränkel et Simmonds avaient dit qu'ils pouvaient infecter les souris avec le bacille d'Eberth ; Sirotinin, Beumer et Peiper niaient l'exactitude de leurs conclusions et ne voyaient dans la mort des animaux que le résultat d'une intoxication par les corps mortifiés des microbes, intoxication qu'on pouvait reproduire avec des cultures de germes quelconques tués par la chaleur. Michaël et Mœrs avaient découvert dans l'eau la présence d'un microbe analogue à celui d'Eberth; leurs affirmations étaient battues en brèche par l'École de Pettenkofer qui montrait l'insuffisance de leur technique et la fragilité de leurs preuves. En France, un élève de M. Grancher, Artaud, avait coloré, dans des coupes du poumon d'un malade ayant succombé à la fièvre typhoïde, des bacilles en navette qu'il considérait comme des bacilles d'Eberth.

Telles étaient au début de nos recherches les notions acquises sur le germe de la fièvre typhoïde. Le problème qui se présentait était long à résoudre et complexe. Le bacille vu par Eberth, cultivé par Gaffky, était-il le microbe spécifique de la maladie, ou n'était-il qu'un de ces germes banaux trouvé dans des autopsies, faites longtemps après la mort, comme on en rencontre si souvent dans la plupart des cadavres? Quelles étaient les méthodes de diagnostic qui permettaient de séparer ce microbe de ceux avec lesquels on pourrait le confondre? Dans la nature, comment était-il apporté à notre contact? Quelles étaient ses conditions d'existence et ses éléments d'activité? Que pouvait-on tirer de son étude dans la pathologie expérimentale? Parviendrait-on à donner aux

animaux l'infection typhique à tous ses degrés ? Pourrait-on se servir d'une infection bénigne pour arriver à faire naître l'immunité, et celle-ci conférée aux animaux, pourrait-elle devenir un bénéfice utilisable par la médecine humaine ? Serait-il possible d'obtenir non seulement un agent de prévention de la maladie, mais d'aller plus loin, de préparer par la méthode expérimentale une antitoxine contre la fièvre typhoïde ?

Ces divers points, j'en ai abordé l'étude successivement. Je n'ai pas résolu entièrement le problème, mais je crois avoir contribué à sa solution, et malgré les discussions et controverses scientifiques qui n'ont pu manquer de se produire dans cette longue période de temps, je n'ai pas le regret d'avoir à changer d'opinion sur ce que j'ai écrit dans mes premiers mémoires et dans ceux qui ont suivi.

I

Mes premières recherches, faites en collaboration avec M. Widal en 1886, ont porté sur la découverte du microbe d'Eberth dans les organes d'un grand nombre de cadavres d'individus ayant succombé à la fièvre typhoïde. Le microbe coloré et cultivé a présenté exactement les caractères signalés par les auteurs précédents ; les bacilles qui infectaient le corps des typhiques en Allemagne et en France étaient identiques. Possédait-il des propriétés encore inconnues qui pouvaient préciser ses caractères ? L'étude que nous avons faite de sa biologie nous a permis d'en signaler quelques-unes qui restent encore, malgré la découverte des procédés nouveaux, les moyens les plus sûrs d'établir le diagnostic du microbe. C'est, d'une part, le fait que la culture du bacille d'Eberth faite en strie sur un tube de gélatine *vaccine* le milieu, le rend réfractaire à une nouvelle culture du même microbe, tandis que des germes qu'on pourrait confondre avec le bacille d'Eberth se cultivent parfaitement sur cette gélatine spécifiquement *vaccinée*,

ainsi que l'a montré plus tard M. Wurtz. A cette méthode de diagnostic qui est encore aujourd'hui la plus précieuse de toutes, nous en avons joint une autre : le bacille typhique ne fait pas fermenter la lactose, tandis que le coli-bacille amène cette fermentation.

La présence constante du bacille d'Eberth dans les cadavres de typhiques est une présomption en faveur de son caractère spécifique et non une démonstration. On trouve, en effet, souvent dans ces autopsies d'autres germes, streptocoques, coli-bacilles, etc. Il fallait s'adresser au malade atteint depuis peu de temps, et saisir dans les organes, dès le début, le corps du délit. La ponction capillaire de la rate, aussitôt que son hypertrophie devient appréciable, nous a permis d'en retirer le bacille d'Eberth.

L'étude longtemps continuée des propriétés physiques, chimiques et biologiques du microbe nous a montré une propriété inattendue, la résistance très notable qu'il offre à l'action d'un antiseptique réputé, l'acide phénique. On pouvait utiliser ce fait pour retirer d'un milieu, peuplé de germes, ce microbe auquel on savait offrir un aliment, défavorable au développement des autres germes, et relativement supportable par lui. Ainsi a pris naissance notre procédé d'isolement du bacille d'Eberth sur gélatine ou bouillon phéniqué qui depuis dix ans, jusqu'à la découverte récente du procédé d'Elsner, a été utilisé partout (méthode de Péré, de Pouchet en France, méthode de Parietti en Allemagne, méthode de Frankland et de Klein en Angleterre). Encore est-il permis de dire que le procédé d'Elsner n'est qu'un dérivé du nôtre où l'antiseptique phéniqué a été remplacé par l'iodure de potassium.

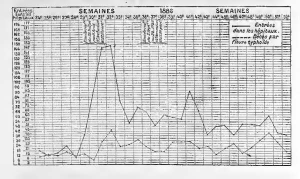
En possession de moyens de diagnostic et de culture précis, dont l'étude nous avait occupés pendant l'année 1886, nous avons pu, M. Widal et moi, nous mettre à la recherche du bacille d'Eberth dans les milieux où sa présence était soupçonnée, mais non démontrée d'une façon certaine. Un grand nombre de médecins et d'hygiénistes vivaient encore à cette époque sur les

idées de l'École de Pettenkofer. On n'accordait à l'eau potable, dans la genèse de la fièvre typhoïde, qu'un rôle de peu d'importance. On reconnaissait sans doute que l'eau sale et de mauvais goût était déplorable, mais une eau limpide, de saveur agréable et fraîche, ne pouvait être impunément accusée d'être un agent de contagion spécifique. Pour s'en convaincre, il suffit de lire ce qu'écrivait à cette époque un hygiéniste éminent, M. le professeur Arnould (de Lille).

Sur la demande et le conseil de M. le professeur Brouardel, qui depuis longtemps avait sur cette question son opinion faite, nous avons entrepris l'étude méthodique de l'eau d'un puits de Pierrefonds qui était soupçonnée d'avoir produit une très grave épidémie de famille. Dans cette eau d'allure innocente et d'ailleurs peu riche en germes, nous avons trouvé le bacille d'Eberth. Il avait les propriétés classiques, il vaccinait la gélatine contre la culture du bacille d'Eberth tiré de la rate d'un malade atteint de fièvre typhoïde. Nous avons conclu que nous avions isolé de cette eau le bacille typhique. Nous avons fait la même constatation dans l'eau d'une borne-fontaine à Ménilmontant et plus tard dans l'eau du réservoir d'une maison de Clermont-Ferrand, plusieurs semaines après la décroissance d'une épidémie de fièvre typhoïde qui avait ravagé la ville.

Cependant ces constatations bactériologiques étaient battues en brèche de tous côtés. L'École de Pettenkofer avec son porte-parole Buchner, les élèves de Koch avec Gaffky, qui n'utilisaient pas notre méthode des bouillons phéniqués, échouaient à déceler la présence du bacille d'Eberth dans des eaux suspectées et ils laissaient entendre, ou déclaraient ouvertement que nous avions pris le *bacterium coli commune* pour le bacille d'Eberth. En France, notre méthode s'était répandue et Pouchet, Vaillard, etc., arrivaient aux mêmes résultats que nous. La question était portée sur le terrain expérimental pur et Kraus, Karlinski et les élèves de Pettenkofer déclaraient que, plongé dans l'eau ordinaire, le bacille

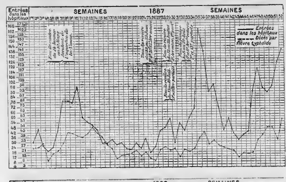
d'Eberth mourait en quelques heures ou deux ou trois jours. Il fallait une preuve plus palpable, plus étendue, susceptible de vérifications multiples, capable aussi de permettre à l'avance comme une prédiction des résultats, dès qu'une eau suspecte serait ingérée. Éclairés par l'exemple de Pierrefonds, nous avons cherché cette preuve dans l'état de santé d'une grande ville, Paris, soumise au régime alimentaire alternatif d'une eau pure et d'une eau de rivière. Il nous a suffi de superposer les courbes des entrées par

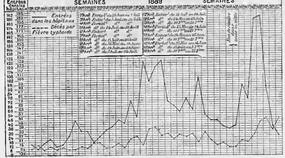


fièvre typhoïde dans les hôpitaux de Paris et les courbes de la distribution officielle de l'eau de rivière, pendant plusieurs années, pour montrer que trois semaines après la distribution d'eau impure le chiffre des entrées par fièvre typhoïde dans les hôpitaux augmentait beaucoup et revenait à son taux normal trois semaines après la fin de cette distribution.

Ce travail (mars 1887) fut vivement combattu, mais il est permis de dire que partisans ou adversaires de nos conclusions s'unirent pour réclamer l'amenée à Paris d'eau pure, laquelle a réduit en dix ans la morbidité typhique de Paris au chiffre que nous connaissons.

Bientôt les conclusions que nous avions présentées furent dépassées. On trouvait le bacille typhique partout, où il était et où





il n'était pas. La mesure fut comblée lorsque l'École bactériologique lyonnaise tenta la restauration de la vieille doctrine pythogmatique de Murchison au nom de la bactériologie. Le bacille

typhique n'était que la légère modification d'un microbe banal qui se trouve par milliards dans l'intestin des êtres bien portants et des gens malades, hommes et animaux. Il faisait la fièvre typhoïde et bien d'autres choses qui n'avaient rien du masque dothiénentérique. En un mot, la fièvre typhoïde perdait sa spécificité; l'œuvre de Bretonneau était frappée à sa base. Pour appuyer cette révolution, MM. Rodet et Gabriel Roux donnaient deux expériences : le chauffage à 80° du bacterium coli d'Escherich pendant quelques minutes, le transformait en bacille d'Eberth; la culture du bacterium coli dans un bouillon additionné d'antipyrine le transformait en bacille typhique. Nous nous sommes élevés, M. Widal et moi, contre l'exactitude matérielle de ces expériences et contre les conclusions qui en découlaient. La controverse a été vive, je le reconnais. Mais aussi, il ne s'agissait pas là d'un fait de science pure dans laquelle les spéculations les plus diverses peuvent et doivent s'exercer. Il découlait de l'hypothèse des auteurs lyonnais une conclusion logique qu'ils n'ont pas mise au jour et que nous avons tirée pour eux. Si le bacille typhique n'est pas autre chose que le bacterium coli commune, si les deux microbes se transforment l'un dans l'autre avec la plus grande facilité, en quelques instants, nous portons tous, jeunes et vieux, débiles et forts, dans notre intestin, des milliards de germes typhiques. Et alors, au nom de quelle règle scientifique, de quel droit législatif viendrons-nous imposer aux individus et aux villes l'obligation de changer leur eau d'alimentation sous le prétexte qu'elle est souillée par la présence du bacterium coli ou de matières fécales?

Lorsque M. Brouardel, les membres du comité consultatif et les médecins qui épousaient leurs idées, entreprenaient, pour assurer sur notre territoire la pureté de l'eau potable, une croisade, qui a abouti en dix ans à des résultats d'un prix inestimable, quels arguments auraient-ils fournis aux municipalités défendant l'équilibre de leur budget? L'eau de rivière la plus suspecte était-elle autre chose qu'un liquide pauvre en germes de la fièvre

typhoïde si on la comparait au contenu intestinal des gens d'une santé florissante? C'est pour nous opposer à cette hypothèse dangereuse, pour assurer la spécificité du bacille d'Eberth et éviter sa confusion avec le bacterium coli d'Escherich, que notre polémique a pris naissance. Du terrain purement bactériologique, la question s'est étendue sur le domaine de la pathologie et de l'hygiène. Avec Widal et Legry, nous avons indiqué ce que nous croyons être les limites du territoire pathologique du coli-bacille en l'opposant au domaine du bacille d'Eberth.

Dans une série de publications revenant presque chaque année après les périodes de distribution d'eau de rivière à Paris, je m'efforçais de montrer l'influence de cette distribution; j'avais soin de signaler cependant que la question de l'eau potable tenait un rôle important mais non exclusif dans l'étiologie de la fièvre typhoïde, et que dans les arrondissements pourvus d'une même eau, les quartiers pour un même nombre d'habitants fournissaient régulièrement une morbidité et une mortalité typhique variables suivant les conditions d'hygiène générale qui leur étaient départies. Belleville, malgré sa population nombreuse et grâce peut-être à son altitude, est depuis une longue série d'années beaucoup moins visité par la dothiénentérie que les quartiers voisins qui boivent la même eau. Je montrais aussi, pour détruire le rôle spécifique du coli-bacille, que la caserne de Ménilmontant, peuplée de jeunes soldats, était restée indemne de fièvre typhoïde pendant la dernière épidémie de Paris, bien qu'elle tirât son eau sans filtration, d'un réservoir où fourmillaient les coli-bacilles.

Je poursuivais en même temps, soit seul, soit avec mes collaborateurs, l'étude des propriétés biologiques du bacille typhique, la recherche de sa résistance aux écarts de la température, à la dessiccation, aux antiseptiques (lait de chaux), la durée de sa vitalité dans les matières fécales, dans les eaux de diverses qualités, dans l'eau de mer, etc., sa persistance dans l'air, dans le sol, et par conséquent, son mode de transmission à l'homme; je

montrais enfin la propagation de la fièvre typhoïde au moyen des huîtres souillées par des eaux d'égout.

Cependant, la technique de la recherche du bacille typhique était assez délicate pour que la plupart des médecins échouent à déceler sa présence dans les milieux suspects. La théorie lyonnaise, qui ne pouvait s'appuyer sur des faits bactériologiques démontrables, avait pour elle la faveur des idées médicales, et de la tradition. Dans les garde-robes des typhiques si contagieuses, il était très difficile de trouver des bacilles typhiques; dans les excreta des gens bien portants, la recherche du microbe restait toujours infructueuse, et d'autre part le rôle étiologique de la fatigue, de l'encombrement s'imposait d'une manière trop évidente pour être mis en doute. D'où venaient donc ces germes de la fièvre typhoïde qui apparaissaient au milieu des troupes voyageant depuis des semaines dans le désert, sinon d'une transformation de ce coli-bacille dont le contenu intestinal est toujours infesté? Les perfectionnements récents de la technique sont venus apporter les démonstrations nécessaires. On sait aujourd'hui, avec la méthode d'Elsner, retrouver le bacille typhique partout où nous avons signalé sa présence. Les recherches de Lœsener, en Allemagne, les miennes et celles de MM. Schneider et Remlinger ont montré la profusion incroyable des germes typhiques dans l'eau et dans les milieux qui nous entourent, et plus n'est besoin, pour l'explication des cas de fièvre typhoïde d'apparence spontanée, d'invoquer l'hypothèse des auteurs lyonnais.

Je cherchais en même temps le bacille d'Eberth dans tous les organes des cadavres de typhiques, chez le vivant pendant les diverses périodes de la maladie, dans le sang des fœtus, etc. Je le montrais dans les complications intercurrentes et dans ces lésions osseuses à forme froide, apyrétique, sans réaction générale, pouvant évoluer pendant des mois et des années, sous le masque de la tuberculose, de la syphilis, ou encore sous la forme d'une ostéo-myélite généralisée à la totalité d'un ou de plusieurs

os longs, arrivant à incurver un membre à la façon du rachitisme. Dans quatorze cas, la spécificité de l'ostéo-myélite typhique a été sanctionnée par la bactériologie.

J'arrive maintenant à l'exposé sommaire de mes recherches de médecine expérimentale sur le virus de la fièvre typhoïde. Les premières me sont communes avec M. Widal; les secondes, c'est-à-dire la découverte de la toxine typhoïde soluble et la préparation d'un sérum qui ne soit plus seulement bactéricide et préventif, mais véritablement antitoxique, me sont personnelles.

J'ai dit plus haut en quel état se trouvait la question de l'infection typhique expérimentale en 1886. Gaffky avait échoué à donner une maladie aux animaux, Fränkel et Simmonds croyaient leur avoir communiqué une maladie infectieuse; Sirotinin, Beumer et Peiper ne voyaient que des phénomènes d'intoxication. Nous avons pris dans le débat une place intermédiaire entre ces deux opinions. Nous avons démontré, contrairement à l'opinion de Sirotinin et de Beumer et Peiper, que le bacille typhique doué d'une certaine virulence vivait et se multipliait dans le corps de quelques animaux, et qu'on le retrouvait dans le sang, dans les organes, jusque dans le cerveau, après l'avoir déposé dans le tissu cellulaire ou le péritoine. Nous montrions encore le passage du bacille de la mère au fœtus lorsqu'on l'inoculait à des cobayes pleines. Le bacille typhique, se généralisant ainsi dans le corps de certains animaux, déterminait donc bien chez eux une *infection* véritable. Nous soutenions déjà qu'il ne fallait pas demander à l'expérimentation plus qu'elle ne pouvait donner, et que l'on ne saurait avoir la prétention, comme certains auteurs l'avaient espéré, d'inoculer à la souris, par exemple, une maladie calquée sur la fièvre typhoïde de l'homme.

Cependant une question venait de naître qui paraissait tout d'abord avoir une grande importance au point de vue de la pathologie expérimentale. Dans une communication faite au mois de

février à la Société biologique de Washington et reproduite presque *in extenso* dans le *New-York Medical Journal* (mars 1886), Salmon et Smith annonçaient qu'avec des cultures de Hog Cholera, stérilisées par la chaleur, on pouvait donner aux pigeons l'immunité contre l'inoculation du microbe virulent. Un an plus tard (mars 1887), M. Beumer annonçait qu'il avait pu avec le bacille d'Eberth répéter l'expérience des auteurs américains. En octobre 1887, M. Charrin renouvelait cette constatation pour l'infection pyocyanique et peu après nous observions le même phénomène dans le domaine de l'infection typhique. On croyait à cette époque que les cultures dont les germes avaient été tués par la chaleur et qui se révélaient toxiques, ne pouvaient le faire que par les produits solubles issus du corps des microbes après leur mort. On parlait donc de vaccinations obtenues par des produits solubles, tandis que ces produits solubles n'existaient pas en réalité, la toxine restant intimement unie au corps des microbes morts. La vaccination par des cultures mortes se faisant dans l'organisme à la façon de la vaccination par des microbes vivants, ne fournissait pas une immunité comparable à celle qui découle d'une vaccination provoquée non par des corps matériels que les phagocytes englobent, mais par une substance véritablement soluble qui agit sur toutes les cellules de l'économie. En réalité la découverte de la vaccination par substance soluble, isolée du corps des microbes par le filtre, a commencé avec l'inoculation de la toxine soluble du choléra des poules, par M. Pasteur et a été parfaite par MM. Roux et Chamberland avec la toxine soluble du vibrion septique.

En février 1888, nous avions obtenu l'immunisation des souris contre l'infection typhique par l'inoculation successive de cultures chauffées du bacille d'Eberth. La mémorable découverte de Richet et Héricourt (nov. 1888), sur les propriétés thérapeutiques du sang d'un animal vacciné, venait de faire entrer la médecine expérimentale dans une voie nouvelle. Nous avons repris à nou-

veau l'étude de l'infection typhique, de l'immunisation des animaux et des propriétés thérapeutiques de leur sérum comparées à celles du sérum de l'homme sain, de l'homme au début de sa fièvre typhoïde, à la fin de sa maladie et longtemps après sa guérison. Nous voulions utiliser chez le typhique le sérum des animaux vaccinés.

Pour remplir ce programme, un premier élément de travail était nécessaire. Le bacille typhique se montrait tantôt virulent pour les petits animaux et tantôt inactif; il fallait obtenir un microbe d'expérimentation d'une virulence fixe ou du moins facile à restaurer et donner par son inoculation une maladie dont l'évolution clinique et anatomo-pathologique fût précise.

De nos recherches, il résulta qu'avec un microbe sans virulence, provenant de cultures anciennes de laboratoire on pouvait provoquer l'infection si on prenait soin de diminuer la résistance de l'animal par l'injection sous-cutanée de quelques centimètres cubes d'une culture stérilisée de streptocoque. Par des passages successifs à travers le corps des animaux, nous avions obtenu un microbe assez virulent pour tuer le cobaye par l'inoculation de 3 à 4 gouttes de culture dans le péritoine. La durée moyenne de l'infection est de 15 à 18 heures, suivant le poids et suivant la résistance individuelle des animaux. Le cycle fébrile parcourt en général trois étapes correspondant à une période d'état stationnaire, une période fébrile et une période d'algidité. L'animal succombe à une infection généralisée accompagnée d'hypertrophie de la rate et des ganglions mésentériques et d'épanchement péritonéal abondant. Si l'inoculation est faite sous la peau, la mort survient avec les mêmes symptômes et les mêmes lésions ou bien la guérison se fait par la formation d'un abcès où le germe typhique se retrouve à l'état de pureté. Chez la souris et le lapin l'infection évolue avec des symptômes et des lésions très analogues.

Cette première étape franchie, nous nous trouvions en pos-

session d'un moyen de donner à volonté une infection typhique mortelle à des animaux; nous pouvions donc étudier les moyens de la prévenir, de l'enrayer et de la guérir. Nous avons obtenu une immunisation solide des animaux avec des cultures chauffées et nous avons recherché, comme l'avaient fait avant nous Brieger, Wassermann et Kitasato, l'action du sérum d'animaux vaccinés sur la marche de l'infection. Nous avons observé les mêmes faits que les auteurs allemands, lesquels étaient confirmatifs de la découverte de MM. Richet et Héricourt. Nous avons constaté également que le sérum des individus guéris de la fièvre typhoïde ou même se trouvant encore en pleine évolution de la maladie, possédait des propriétés préventives beaucoup plus marquées que le sérum des individus en bonne santé, n'ayant jamais eu la fièvre typhoïde. C'est, pour le dire en passant, cette expérience qui a conduit M. Widal à découvrir la propriété agglutinative du sérum des malades qui commencent depuis quelques jours à souffrir de la fièvre typhoïde.

Nous avons transporté, les premiers, dans le domaine de la thérapeutique humaine ces constatations expérimentales. Nous avons inoculé à deux malades atteints de fièvre typhoïde du sérum de cobaye et de lapins vaccinés par des cultures chauffées. La marche de la maladie n'a pas paru sensiblement modifiée. C'est que, l'immunisation des animaux pratiquée à l'aide d'inoculations de cultures vivantes ou de corps des microbes morts peut arriver à fournir un sérum d'une grande puissance préventive, mais sans valeur antitoxique. Or, le malade atteint de fièvre typhoïde n'est envahi que par un nombre de microbes typhiques relativement petit. Les symptômes qu'il présente sont le résultat immédiat d'un poison qui se fabrique dans son organisme. C'est ce poison qu'il fallait supprimer et l'antitoxine spécifique qu'il fallait découvrir.

Nous savons, par l'exemple de plusieurs maladies, que l'antitoxine peut être obtenue dans le sérum des animaux que l'on a

soumis à des inoculations successives de toxine spécifique. Le problème consistait à découvrir cette toxine soluble dont nous voyons les effets sur le malade, mais que jusqu'ici on n'a pu faire apparaître dans les cultures du laboratoire. J'ai poursuivi seul, depuis plusieurs années, cette recherche, en étudiant des spécimens de bacille typhique de plus en plus virulents, en variant les milieux de culture jusqu'à ce que j'aie obtenu cette toxine soluble dans la liqueur d'où l'on a extrait par filtration, à travers la bougie de porcelaine, les microbes vivants. Cette toxine n'est point le poison qui a été étudié par M. Sanarelli dans les *Annales* de l'Institut Pasteur et qu'il a obtenu par la décantation d'une culture abandonnée à la macération pendant six mois. Voici comment M. le professeur Gautier juge le travail de M. Sanarelli. Ce poison « ne saurait être considéré que comme un mélange très complexe de diverses substances inertes et banales avec plusieurs poisons produits par le microbe spécifique durant sa vie ou sortis de son cadavre après sa mort ». Pour montrer combien la toxine soluble dont je parle est différente du produit de la longue macération étudiée par M. Sanarelli, il me suffira de dire que cette toxine soluble se produit très rapidement dans les cultures, en cinq ou six jours, comme elle se produit dans le corps de l'homme atteint de fièvre typhoïde et que le bouillon de culture qui était toxique le sixième jour perd à peu près sa toxicité si on le conserve à l'étuve une quinzaine de jours.

Pour l'obtenir, j'ai dû abandonner les bouillons habituels, dans lesquels le bacille croît, mais ne fait pas de toxines ou n'en fait qu'une quantité inutilisable. Après des tâtonnements, je me suis inspiré d'une observation que nous avions faite dans notre mémoire de 1887, à savoir que chez le lapin inoculé avec le bacille d'Eberth, le tissu qui conserve le plus longtemps le microbe est la moelle des os. Un bacille typhique retiré du corps d'un malade et doué d'une virulence exceptionnelle parce que, depuis plus de

deux ans, il est presque toujours resté par des passages successifs dans le corps des animaux, me sert à inoculer un milieu qui me fournit la toxine typhoïde soluble.

C'est une macération à froid de rate et de moelle osseuse additionnée d'une petite quantité de sang humain défibriné. La culture du bacille typhique se fait très abondamment. Le produit de la filtration à travers la porcelaine se montre toxique pour les animaux, et le maximum de toxicité s'observe du cinquième au sixième jour. Après ce temps, la toxicité du milieu diminue peu à peu.

Ce caractère de fragilité de la toxine soluble permet tout d'abord de la séparer de la substance obtenue par M. Sanarelli, laquelle est le résultat d'une macération — prolongée pendant six mois — de corps de bacilles typhiques tués par la chaleur.

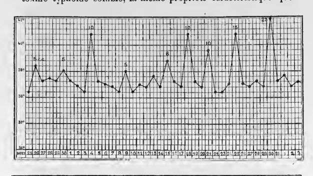
La toxine que j'ai obtenue conserve très difficilement son pouvoir au contact de l'air et de la lumière. Elle résiste beaucoup mieux à la chaleur. Il suffit d'acidifier avec l'acide tartrique une dose mortelle, pour lui enlever la majeure partie de sa puissance; celle-ci reparaît si on redonne au milieu, par l'addition de soude, sa réaction primitive alcaline. Ce poison est retenu très énergiquement dans le noir animal par lequel on le filtre.

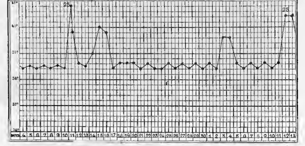
Il agit avec plus d'intensité chez les gros animaux que chez les petits rongeurs. Une dose qui n'amène pas la mort rapide d'un lapin, inoculée sous la peau d'un cheval neuf, provoque un grand malaise, la perte d'appétit, un gros œdème au point d'inoculation et une élévation de température de deux à trois degrés. Le mouton est moins sensible que le cheval, mais, eu égard à son poids, beaucoup plus sensible que le lapin, qui est lui-même moins résistant que le cobaye.

Voici la feuille de température d'immunisation d'un mouton.

Au début de l'expérience, le sérum du mouton ne possédait aucun pouvoir agglutinatif sur la culture du bacille d'Eberth; six

jours plus tard, ce sérum était devenu très agglutinatif. Par conséquent, le sang de l'animal avait acquis, par l'inoculation de la toxine typhoïde soluble, la même propriété caractéristique que



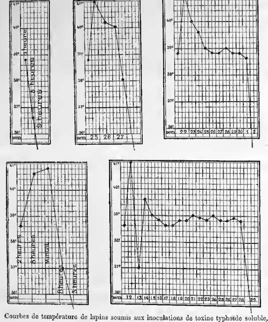


Courbe de température d'un mouton soumis aux inoculations de toxine typhoïde soluble

possède le sang des malades atteints depuis une semaine de fièvre typhoïde.

La souris est très sensible à la toxine. Le lapin, et surtout le cobaye, se montrent, relativement à leur poids, assez résistants.

Si on inocule dans la veine du lapin une dose de culture filtrée qui, après dessiccation, donne un résidu de matières inertes et d'un peu de toxines pesant de 14 à 15 centigrammes, l'animal succombe



Courbes de température de lapins soumis aux inoculations de toxine typhoïde soluble.

dans un espace de temps qui varie de quelques heures à un ou deux jours. Si la dose est suffisante, il survient, une demi-heure à une heure après l'injection, une diarrhée abondante et un abaissement de température qui se poursuit jusqu'à la mort. Avec des

doses moindres, l'animal présente une survie de deux à huit jours à quatre ou cinq semaines; il finit par succomber très amaigri.

Les courbes ci-dessus montrent les variations de température observées chez les lapins soumis aux inoculations de toxine.

A l'autopsie des animaux qui ont succombé à une dose variable de culture filtrée, les lésions principales se rencontrent sur l'intestin. Le gros et le petit intestin sont remplis d'une diarrhée très abondante, jaunâtre.

A l'aide de cette toxine soluble, j'ai procédé à l'immunisation de chevaux que l'Institut Pasteur a bien voulu mettre à ma disposition. Cette immunisation est longue à obtenir à cause de la sensibilité des animaux et des phénomènes paralytiques et cachectiques qui peuvent apparaître. Cependant le sérum des animaux ainsi vaccinés possède un pouvoir antitoxique manifeste contre la toxine soluble.

J'ai traité par ce sérum antitoxique des malades atteints de fièvre typhoïde. Le résultat a été favorable et s'est manifesté sur l'état général, la courbe de la température, la fréquence du pouls, etc. Je ferai connaître prochainement les résultats que j'ai obtenus; ils seront comme une sorte de conclusion logique de mes recherches sur la fièvre typhoïde.

ANALYSE DES DIVERS MÉMOIRES SUR LA FIÈVRE TYPHOÏDE PAR ORDRE CHRONOLOGIQUE

L'eau de Seine et la fièvre typhoïde à Paris.
(En collaboration avec M. Widal.)

(Note présentée par M. le professeur Cornil à l'Académie de médecine, mars 1887.)

Ce travail est le premier en date de mes recherches sur l'influence de la distribution d'eau de rivière à Paris. Au moment où il a paru, les causes des principales épidémies de fièvre typhoïde qui apparaissaient de temps en temps à Paris étaient encore très discutées. Les ingénieurs officiels de la ville, guidés par M. Alphand,

étaient les partisans résolus de la doctrine de Pettenkofer, qui déniait à l'eau de boisson toute influence sérieuse sur la propagation de la fièvre typhoïde. Leur porte-parole au point de vue hygiénique était le professeur Arnould, de Lille.

On savait déjà, et la fameuse épidémie de Lausen (1872) en avait donné une preuve évidente, que l'eau pouvait transmettre le virus typhique. A la fin de la grande épidémie parisienne de 1882, M. Lancereaux avait accusé formellement le transport par le vent des poussières de poudrette déposées au nord de Paris, et aussi l'absorption de l'eau de rivière. Cependant c'étaient là des hypothèses non démontrées, des arguments de discussion académique, et la meilleure preuve est que peu de temps avant notre travail, les ingénieurs de la ville de Paris avaient installé au-dessous de Billancourt, en aval de Paris, une nouvelle prise d'eau potable dans la Seine.

Il fallait donc apporter une preuve visible et pour ainsi dire palpable, qui pût convaincre non seulement les médecins, mais aussi le public dont l'influence réagirait à son tour sur les ingénieurs.

Après de longues recherches, grâce à notre technique avec l'acide phénique, nous avions trouvé, M. Widal et moi, le bacille typhique dans l'eau d'une borne-fontaine de Ménilmontant. Nous avons pensé que si l'eau potable à Paris charriait le virus, on pourrait en avoir la démonstration par l'état de la santé publique, après les périodes où l'on avait distribué en grande masse l'eau de rivière, et nous avons dressé le tableau (pages 22 et 23), en superposant les courbes de distribution d'eau de rivière à celles des entrées par fièvre typhoïde dans les hôpitaux.

Le résultat de la lecture de ces graphiques peut s'exprimer ainsi : deux à trois semaines après une distribution copieuse d'eau de rivière à Paris le chiffre des entrées par fièvre typhoïde dans les hôpitaux augmente, pour revenir à la normale deux ou trois semaines après la fin de cette distribution.

Après la publication de notre travail, des polémiques plus ou moins vives s'élevèrent à son sujet; mais je dois reconnaître que si les ingénieurs de la ville n'ajoutèrent pas foi officiellement à nos conclusions, ils agirent dans la pratique comme s'ils étaient convaincus de leur vérité et qu'ils s'efforcèrent d'amener de l'eau propre. Le résultat a été celui que nous savons : le chiffre de la morbidité typhoïde a considérablement baissé à Paris.

Recherches sur le bacille typhique et l'étiologie de la fièvre typhoïde.
(En collaboration avec M. F. Widal.)

(*Archives de Physiologie*, avril 1887.)

Dans ce Mémoire, nous avons commencé par exposer l'historique de la question; nous avons montré les incertitudes qui existaient jusque-là, et à une époque où tout le monde doutait encore, nous venions affirmer que la fièvre typhoïde était produite par un microbe à caractères spéciaux.

Nous avons étudié la morphologie du microbe et nous avons montré que ses dimensions et sa forme variaient suivant le terrain de culture. Dans le bouillon simple, le bacille diminue de longueur et apparaît sous la forme d'un bâtonnet extrêmement grêle. Sur la gélose et la pomme de terre, le diamètre transversal augmente, d'où l'aspect trapu pris par le microbe. Sur vieille culture de gélatine, on peut le voir s'allonger en filaments parfois étendus et plusieurs fois incurvés sur eux-mêmes.

Une planche annexée au Mémoire montre les formes diverses que peut présenter le bacille typhique aux différentes phases de son évolution, fait intéressant au point de vue du polymorphisme présenté par un seul et même microbe, surtout à l'époque où il a été publié.

Nous avons prouvé que l'espace clair central observé parfois au centre du bacille n'était pas une spore, comme on l'avait souvent prétendu, mais une dégénérescence partielle du protoplasme et que ce caractère commun à beaucoup de microbes n'avait pas

pour le diagnostic du bacille typhique la valeur qu'on avait voulu lui prêter.

Nous avons montré que si l'on sème du bacille typhique en strie à la surface d'un tube de gélatine et qu'au bout de quelques jours on enlève avec un couteau de platine la culture qui s'est développée, un nouvel ensemencement du bacille typhique sur la surface ainsi détergée ne donne lieu à aucun développement. Ce fait a été confirmé par une expérience de M. Würtz. Cet auteur a constaté de plus que si le milieu était réfractaire à une nouvelle culture du bacille typhique, il ne l'était pas au développement d'autres microbes, tels que le colibacille.

Nous avons étudié l'influence de la température sur la vitalité de ce germe. Le bouillon peptone ensemencé avec le bacille d'Eberth donne des cultures actives du jour au lendemain jusqu'à la température de 45° à 46°; au-dessus le développement s'arrête. L'accroissement des germes inoculés diminue quand la température s'abaisse. La résistance au froid est très grande et le microbe résiste à une température de plusieurs degrés au-dessous de zéro.

Nous avons retrouvé le bacille typhique onze fois sur douze autopsies, et dans le cas unique où le microbe était absent, la mort était survenue à la période de convalescence. Constamment nous avons retrouvé le microbe dans le foie, la rate, les ganglions mésentériques, les plaques de Peyer, deux fois dans le muscle cardiaque, six fois dans les poumons atteints de bronchite, de bronchopneumonie ou de pneumonie typhoïde, quatre fois sur huit recherches dans les méninges du cerveau, une fois sur une recherche dans les testicules d'un homme mort en pleine période d'état.

Nous avons montré la part qui revient aux infections secondaires dans les complications de la fièvre typhoïde. Nous avons vainement essayé de retrouver le bacille typhique dans le sang périphérique ou dans les taches rosées. Nous l'avons par contre retiré par la ponction de la rate sur le vivant et nous avons indiqué les règles de la technique à suivre.

Dans le placenta d'une femme atteinte de dothiénentérie au quatrième mois de sa grossesse et qui avait avorté au douzième jour de sa fièvre, nous avons trouvé en grande abondance le bacille de la fièvre typhoïde. Nous avons signalé la rareté du bacille typhique dans les matières fécales et dans l'urine, et attribué la difficulté de sa découverte aux imperfections de la technique mise en jeu. Nous avons étudié plus loin l'action de différents antiseptiques sur les cultures de bacilles typhiques. Nous avons montré que l'acide phénique était pour le bacille d'Eberth un antiseptique peu énergique et nous avons établi que cette action si faible pouvait être exploitée pour l'isolement du bacille de la fièvre typhoïde d'un milieu où il était mélangé à d'autres germes. Le meilleur des désinfectants chimiques pour le bacille d'Eberth paraît être le chlorure de chaux. Des bouillons en pleine culture sont stérilisés par l'addition de 5 p. 100 de cet antiseptique.

De nos expériences, nous pouvions tirer les conclusions générales suivantes : L'inoculation dans le péritoine des souris d'un centimètre cube de bacilles typhiques développés à la température ordinaire détermine chez ces animaux une septicémie qui les tue le plus souvent en 24 heures. Les inoculations faites dans le tissu cellulaire avec des cultures prises à la surface de la gélatine, occasionnent une septicémie qui évolue plus lentement, qui tue le plus souvent en dix ou douze jours. Les microbes constatés à l'autopsie sont alors moins nombreux. Les inoculations faites dans le péritoine des cobayes réussissent à peu près dans la moitié des cas, et la mort survient, en général, après un ou deux jours.

A l'autopsie de tous les animaux mentionnés, on retrouve des germes vivants dans les ganglions mésentériques, dans le foie, la rate, souvent dans les poumons, quelquefois dans le cerveau. Les inoculations faites chez les lapins dans le péritoine ou les veines de l'oreille déterminent des symptômes tels que fièvre, diarrhée, amaigrissement rapide survenant après une

période d'incubation de quelques jours; souvent l'animal résiste et guérit; la mort, du moins immédiate, est exceptionnelle. Quatorze jours après l'inoculation nous avons trouvé des lésions rappelant celles de la fièvre typhoïde, et le bacille persistait vivant dans certains organes (moelle des os).

L'inoculation dans le péritoine de souris avec des bouillons de culture stérilisés par une ébullition de quelques minutes ne détermine qu'exceptionnellement la mort. L'inoculation avec les liquides de culture exposés pendant quelques jours à l'étuve entre 42° et 45°, liquides qui possèdent de nombreux bacilles vivants, n'a tué qu'une souris sur huit.

Après ces recherches de médecine expérimentale nous avons envisagé les conséquences que la découverte du microbe de la fièvre typhoïde apportait dans les études de l'hygiène, nous avons montré, preuves en mains, le rôle étiologique de l'eau potable dans la genèse de la fièvre typhoïde. Nous avons fourni les règles techniques à suivre pour la recherche du bacille typhique. Nous avons montré comment l'addition de l'acide phénique à l'eau incriminée pouvait faciliter cette recherche. Tous les expérimentateurs qui nous ont suivis ont eu recours à l'acide phénique, en modifiant plus ou moins notre méthode. Nous avons insisté sur l'extrême difficulté de cette recherche, sur les précautions à prendre pour éviter la confusion du bacille d'Eberth, avec le colibacille et d'autres germes analogues, si souvent présents dans les eaux. Nous avons montré expérimentalement que le bacille typhique pouvait se développer dans l'eau de rivière.

Nous avons rapporté une expérience montrant que les réserves de boissons contenues dans les citernes ou les réservoirs pouvaient recéler longtemps le bacille d'Eberth, une fois qu'elles avaient été contaminées. Un grand flacon contenant une petite quantité de sable et de terre est rempli d'eau et porté pendant une demi-heure à l'autoclave à 115°. On le laisse refroidir et on l'ensemence avec du bacille typhique. Pendant les premières semaines

le flacon étant parfaitement immobile, il suffisait de prendre de l'échantillon d'eau à la surface ou à quelques centimètres de profondeur pour obtenir des cultures. Au bout de deux mois, l'eau paraissait ne plus contenir de germes spécifiques. Elle a été décantée doucement, et de l'eau ordinaire jetée dans le flacon sur la petite quantité de sable et de terre restée au fond. Le lendemain, l'eau nouvelle était chargée de bacille typhique.

Enquête sur les causes de l'épidémie de fièvre typhoïde de Clermont-Ferrand. (En collaboration avec M. Brouardel.)

(Extrait des *Annales d'hygiène et de médecine légale*, n° de mai 1887.)

Dans ce travail, M. Brouardel et moi nous avons apporté une contribution importante à la théorie de l'étiologie hydrique, alors discutée de la fièvre typhoïde.

A moins de deux mois d'intervalle, deux épidémies de fièvre typhoïde venaient successivement s'abattre sur la ville de Clermont-Ferrand, et sur une autre petite localité, Mont-Ferrand, distante de 2 kilomètres environ. Le nombre des personnes atteintes fut d'emblée considérable; mais bientôt les mesures qu'on avait cru devoir prendre venaient donner un nouvel essor à l'épidémie, et favoriser encore son extension : les élèves du lycée atteint avaient été congédiés, et des soldats, renvoyés dans leurs foyers, avaient transporté au loin les germes de la maladie contractée à Clermont-Ferrand.

Avant notre enquête, la plupart des médecins de Clermont-Ferrand avaient cherché, eux aussi, à découvrir la cause de l'épidémie. Les avis différaient : on invoquait l'entretien défectueux des égouts, le voisinage de l'Hôtel-Dieu, la présence de ruisseaux infects, le mauvais état des fosses d'aisances; la plupart considéraient cette insalubrité générale de la ville comme la seule cause de l'éclosion de l'épidémie.

Nous avons incriminé l'eau de boisson. Nous avons cherché, en reprenant les faits cliniques eux-mêmes, et en nous basant sur

les résultats des examens bactériologiques et chimiques, à résoudre ce problème :

1° *Quelle a été la cause directe de l'épidémie?*

2° *Par quel mécanisme l'eau de boisson a-t-elle été polluée?*

a) L'observation des faits nous montrait deux épidémies éclatant en même temps, évoluant d'une façon parallèle, s'éteignant ensemble. Ces deux épidémies frappaient deux endroits rapprochés, Clermont et Mont-Ferrand, et l'on invoquait la contagion, les rapports journaliers des habitants, pour expliquer cette simultanéité dans l'éclosion de la maladie. Nous avons montré que Royat et Chamalières, deux petites villes non moins proches, étaient demeurées à peu près indemnes; et que les cas isolés qu'on y avait constatés, avaient justement précédé les deux épidémies en question.

Il y avait un lien plus intime entre les deux localités atteintes : *toutes deux buvaient la même eau*, tandis que Royat et Chamalières avaient des sources distinctes. Là sans doute était la vraie cause de l'épidémie; et cette hypothèse s'appuyait sur les faits suivants : 1° Les personnes qui avaient fait usage d'eau minérale avaient échappé à la fièvre typhoïde; 2° dans une même maison où les maîtres buvaient de l'eau minérale, et les domestiques de l'eau ordinaire, les premiers étaient restés indemnes, les seconds avaient été atteints; 3° dans un des quartiers les plus éprouvés, le couvent des Ursulines avait été épargné; l'enquête nous apprit qu'on y buvait l'eau d'une fontaine particulière située dans le parc.

La confirmation de notre hypothèse devait se trouver dans les résultats de l'analyse bactériologique de l'eau distribuée à Clermont. Avec M. Widal, j'examinai de très nombreux échantillons de l'eau recueillie à Clermont-Ferrand, sans y pouvoir trouver le bacille typhique. Mais cette analyse portait sur l'eau recueillie quatre mois après le début de la première épidémie, plus d'un mois après la fin de la seconde.

Nous avons fait alors l'examen de l'eau puisée dans le réser-

voir d'une maison où la fièvre typhoïde avait régné. Ce réservoir n'avait pas été nettoyé depuis. Dans le dépôt du fond j'ai retrouvé des bacilles qui, examinés par tous les procédés de la technique alors connue, se révélaient comme des bacilles d'Eberth.

L'analyse chimique enfin, pratiquée par M. le professeur Pouchet, confirmait les résultats de l'analyse bactériologique; il y avait dans cette eau des matières organiques d'origine excrémentitielle animale.

Le second point qui nous restait à résoudre concernait surtout la prophylaxie de cette maladie, et la connaissance des conditions qui avaient présidé à la souillure de l'eau. Notre enquête a porté sur l'origine et sur l'état de la canalisation des eaux distribuées à Clermont et à Mont-Ferrand.

Nous avons établi que l'eau bue à Clermont était captée sous le village de Royat à 3 mètres de la grotte du Gros-Bouillon, où existait un lavoir. Des fissures, des craquelures nombreuses témoignaient de la facilité des infiltrations. A Royat même il y avait eu des cas isolés de fièvre typhoïde précédant les deux épidémies de Clermont-Ferrand, l'une de vingt jours, l'autre d'un mois; et le linge des malades avait été lavé au lavoir commun.

Cette eau qui, à sa source, était exposée à tant de souillures, avait encore d'autres chances de contamination : la canalisation, toute détériorée sur une grande partie de son étendue, permettait aux infiltrations du voisinage de venir se mêler à l'eau. Et dans le voisinage, de cette conduite détériorée, à quelques mètres, et au-dessus, il y avait des fosses d'aisances non étanches, et un ruisseau souillé de toutes sortes d'immondices, et des déjections humaines.

La question nous parut donc tranchée : l'eau, impure déjà à son lieu de captage, était encore souillée secondairement : la filiation même des accidents, l'éclosion des deux épidémies, quelque temps après les cas isolés de Royat, en démontraient nettement le mécanisme.

Enquête sur les épidémies de fièvre typhoïde des casernes de la marine à Lorient. (En collaboration avec M. Brouardel.)

(*Ann. d'Hyg. publiq.*, 1887.)

Les casernes de la marine à Lorient étaient fréquemment le siège d'épidémies de fièvre typhoïde qui sévissaient cruellement sur les soldats et qui ne faisaient que très peu de victimes parmi les habitants de la ville. L'enquête à laquelle nous nous sommes livrés nous a montré que la fièvre typhoïde apparaissait à peu près régulièrement dans les casernes, en mars et en octobre ou novembre. La ville et les casernes buvaient de l'eau de sources absolument différentes. Celle qui était distribuée aux casernes prenait son origine dans une prairie, à une très faible profondeur au-dessous de la surface du sol. Deux fois par an, en janvier ou février et en août, on faisait dans cette prairie l'épandage d'engrais humain. Un mois plus tard environ, la fièvre typhoïde apparaissait d'une façon épidémique dans les casernes.

Le graphique enregistre pendant une période de vingt-six années consécutives les courbes de la morbidité typhoïde et les chutes de la pluie. On y lit très nettement l'influence de ces irrigations qui traversent un sol perméable, recouvert d'une couche d'engrais humain. Les germes de la fièvre typhoïde entraînés par les chutes de pluie allaient gagner les origines des eaux potables.

La fièvre typhoïde à Lure.

(Recueils du Comité consultatif, 1895.)

L'enquête que je fis à Lure, où la fièvre typhoïde sévissait dans les casernes, eut pour résultat de faire éloigner le bataillon de chasseurs caserné dans cette ville, jusqu'à ce que les habitants voulussent améliorer la qualité de leurs eaux potables.

La cause de la fièvre typhoïde à Lure offrait de très grandes analogies avec la cause des épidémies de Lorient. Ici, comme là,

les sources de l'eau potable siégeaient dans une prairie où elles recevaient au moment des chutes de pluie des infiltrations provenant d'engrais humain. Les analyses de ces eaux faites à diverses époques au Val-de-Grâce, par M. Vaillard, ne laissent aucun doute sur cette pathogénie.

Immunité contre le virus de la fièvre typhoïde. (En collaboration avec M. Widal.)

(*Ann. de l'Institut Pasteur*, fév. 1888.)

Ce travail démontre qu'il est possible de vacciner des animaux avec des corps de bacilles typhiques morts contre l'infection par le bacille vivant. Mais je dois reconnaître que d'autres auteurs nous avaient précédés dans cette voie. Les premiers en date sont Salmon et Smith (février 1886) pour le Hog-choléra, l'année suivante, Beumer pour le bacille typhique (mars 1887). — M. Charrin répéta leurs expériences avec le bacille pyocyanique (octobre 1887). Dans le mémoire de Roux et Chamberland (décembre 1887), nous mentionnons une constatation semblable que nous avons faite avec le bacille d'Eberth. Le mémoire que j'analyse ici contient les documents expérimentaux sur lesquels reposait notre affirmation. Ils se résument ainsi : par des inoculations successives de petites quantités de virus vivant ou de microbes tués par la chaleur, on arrive à conférer aux animaux une immunité solide qui leur fait supporter les doses de virus mortelles pour les animaux témoins.

La fièvre typhoïde et l'eau de Seine à Paris.

(*Société médicale des hôpitaux*, 1889.)

Dans ce travail, j'ai étudié à nouveau l'influence de la distribution d'eau de Seine sur l'éclosion des épidémies de fièvre typhoïde à Paris. Les faits que j'ai apportés confirmaient pleinement les conclusions de notre travail antérieur. Ils pouvaient

se résumer ainsi : chaque distribution d'eau de Seine faite en remplacement d'eau de source amène, au bout de trois à quatre semaines, une augmentation notable du chiffre des entrées par fièvre typhoïde dans les hôpitaux. Cet accroissement s'efface trois à quatre semaines après la fin de cette distribution.

Après cette communication, la Société médicale des hôpitaux nomma une commission chargée de rédiger un rapport sur les meilleurs moyens d'empêcher la propagation de la fièvre typhoïde par les eaux d'alimentation.

De la septicémie typhoïde (En collaboration avec M. Widal).

(*Société médicale des hôpitaux*, 1890.)

Étude anatomique et bactériologique de fœtus expulsés avant terme par des femmes atteintes de fièvre typhoïde. Nous signalons à nouveau la présence du bacille typhique dans les organes de fœtus et l'intégrité des plaques de Peyer et des ganglions mésentériques. Ces faits démontraient que la lésion intestinale n'était pas la caractéristique de la fièvre typhoïde.

Nous avons publié l'observation d'un homme qui a succombé avec les symptômes classiques de la fièvre typhoïde et dont l'intestin était sain dans toute son étendue, sauf en un point situé près de la valvule iléo-cæcale, où siégeait une petite ulcération dont les dimensions ne dépassaient pas celles d'une lentille.

Combien de temps le bacille de la fièvre typhoïde peut-il vivre dans le corps de l'homme.

(*Société médicale des hôpitaux*, juillet 1890.)

Je soutiens l'idée que la fièvre typhoïde évolue parfois comme une maladie chronique et qu'elle fait des lésions osseuses tertiaires analogues à celles de la syphilis. Je rapporte l'observation d'un malade qui commença à souffrir de douleurs osseuses quatre mois après être guéri de la fièvre typhoïde. Depuis ce

moment il conserva des douleurs dans toute la longueur du membre inférieur gauche. Quatre ans après le début des accidents, le membre avait subi une déformation générale. Il était incurvé en dehors et décrivait, par rapport au membre du côté opposé, une courbe à concavité interne. Les douleurs étaient surtout marquées la nuit et s'exaspéraient par la moindre fatigue. Je rattachai ces lésions, malgré leur durée de quatre ans, à la fièvre typhoïde, et je signalai les observations où le bacille d'Eberth avait été trouvé dans des lésions osseuses plusieurs mois après la guérison de la maladie. Je citai les expériences que j'avais faites sur le lapin, animal résistant au bacille typhique, et dans lesquelles j'avais observé des lésions osseuses et de véritables foyers d'ostéite.

L'eau et le sol dans la genèse de la fièvre typhoïde.
(*Société médicale des hôpitaux* février, 1891.)

J'étudie à l'aide d'enquêtes faites sur plusieurs épidémies de fièvre typhoïde, notamment celles de la caserne d'artillerie de marine à Lorient, le rôle de l'humidité et de la sécheresse du sol sur l'éclosion des épidémies typhiques, et par conséquent le rôle des pluies et des oscillations de la nappe souterraine, et j'aboutis à deux conclusions :

1° Le sol est le récepteur du germe, l'eau son véhicule, la pluie relie le sol à la nappe souterraine et lui transmet le virus. Tel est le mode étiologique fréquent de la fièvre typhoïde lorsqu'elle se montre sur les terrains facilement perméables ;

2° La nature du sol et sa constitution sont des facteurs importants des conditions qui président à la durée de la vie des bacilles typhiques.

La Fièvre typhoïde.
(Tome I du *Traité de médecine*, 1891.)

Ce travail est une monographie complète de la fièvre typhoïde. Depuis le livre classique de Gueneau de Mussy, des doctrines mi-

crobiennes s'étaient introduites dans l'étude des maladies infectieuses. Mes recherches sur le bacille d'Eberth m'avaient donné la conviction qu'il était l'agent pathogène de la maladie et bien qu'à cette époque (1891) la théorie de l'École lyonnaise, sur l'identité du coli-bacille et du bacille typhique eut rallié à Paris beaucoup de partisans, je n'hésitai pas à faire converger toute l'histoire étiologique, anatomique et clinique autour du microbe d'Eberth. Je commençai la description de la fièvre typhoïde par l'étude aussi complète que possible de la biologie de ce microbe comme je l'eusse fait, par l'étude du bacille de Koch, si j'avais eu à décrire la tuberculose. L'idée directrice de mon travail se trouve résumée dans la définition : « La fièvre typhoïde est une maladie générale qui traduit la réaction de l'organisme envahi par le bacille typhique. »

L'étiologie a occupé une place importante. Après l'énumération et la critique des théories pathogéniques anciennes, celle de Murchison notamment, j'ai abordé la description du microbe considéré comme le germe spécifique de la maladie. L'historique de la découverte, la morphologie, la culture et la biologie du bacille, sa résistance aux variations de la température, à l'action de la lumière, à celle des antiseptiques occupent les premières pages. J'ai consigné les résultats des recherches méthodiques faites sur douze cadavres de typhiques, pour déceler la présence dans chaque organe des bacilles d'Eberth ainsi que les recherches exécutées sur le vivant, dans les tissus normalement atteints comme la rate et dans les lésions qui sont considérées comme l'indice d'une complication.

Les études de médecine expérimentale, faites avec les inoculations du microbe en culture pure chez les divers animaux de laboratoire, souris, cobayes, lapins, singe, sont exposées avec d'assez longs développements. Des planches de dessins microscopiques originaux, de préparations faites sur les animaux complètent ce chapitre.

J'ai indiqué ensuite les moyens de conservation et de transmission du bacille typhique par les matières fécales, l'urine, le sang, les produits de l'expectoration, etc., les vêtements, les poussières, les fumiers, etc., le sol, où j'ai dû étudier de près et critiquer la théorie de Pettenkofer et enfin l'eau potable. Le chapitre consacré à l'influence étiologique de l'eau potable a été l'objet d'assez longs développements. J'ai relaté là nos recherches faites en commun avec M. Widal sur la nocivité de l'eau de Seine distribuée à certains intervalles dans les arrondissements de Paris, sur les procédés techniques qui permettent de déceler la présence du bacille d'Eberth dans l'eau, sur les résultats des expériences de laboratoire où la vitalité du bacille typhique a été envisagée, etc., enfin sur la transmission du germe de la fièvre typhoïde par les aliments tels que le lait, le beurre, etc.

Dans le chapitre suivant, j'ai étudié les voies de pénétration du virus dans le corps de l'homme, la muqueuse intestinale, la membrane de revêtement des alvéoles pulmonaires, la paroi placentaire et j'ai montré par l'exemple du fœtus atteint de fièvre typhoïde que la lésion intestinale n'était pas la caractéristique obligée de la dothiénentérie.

Les causes qui favorisent l'invasion du bacille typhique représentent une bonne partie des conditions étiologiques que la médecine traditionnelle avait relevées. J'ai étudié le rôle des maladies étrangères qui favorisent ou empêchent le développement de la dothiénentérie et j'ai cherché à l'aide des enseignements de la médecine expérimentale comment pouvaient intervenir les facteurs, refroidissements, misère, surmenage, dont l'influence est si souvent mise en cause. Le diagnostic du bacille typhique et l'étude de la prophylaxie par l'hygiène et la désinfection terminent le chapitre consacré à la bactériologie et à la médecine expérimentale.

La description de l'anatomie pathologique a été faite sous l'influence d'une idée résumée dans cette définition : la fièvre

typhoïde est une inflammation spécifique. J'ai tâché de faire la part du processus inflammatoire qu'il est facile d'observer dans les éléments phagocytaires et du processus de dégénérescence granuleuse, granulo-graisseuse, graisseuse, cireuse, pigmentaire, etc., que l'on distingue dans les éléments des parenchymes. J'ai donné des planches inédites faites sur des préparations personnelles de l'intestin, des ganglions, de la rate, du foie, etc., montrant la topographie des foyers bacillaires, dans les organes et leurs rapports avec les cellules.

Dans l'étude de la symptomatologie j'ai pris pour type la forme moyenne de la maladie, puis j'ai envisagé les complications pour revenir plus tard sur l'étude des diverses formes cliniques. Après avoir tracé le tableau sommaire d'une fièvre typhoïde de moyenne gravité évoluant sans complications, j'ai passé en revue les symptômes qui méritent une analyse plus complète, l'examen des variations de la température, du pouls, de l'urine et des échanges nutritifs.

L'étude des complications de la fièvre typhoïde m'a occupé longuement puisque dans le chiffre total de la mortalité par fièvre typhoïde elles comptent pour 72 p. 100. Je les ai rangées sous trois ordres de causes :

1° Les localisations intensives et anormales du virus (hémorrhagies et perforations intestinales, péritonites avec ou sans perforations, certaines lésions du larynx, du poumon, du cœur, du foie, du rein, du système nerveux, etc.).

2° Les dégénérescences parenchymateuses (nerveuses, rénales, cardiaques, hépatiques, vasculaires, etc.).

3° Les infections secondaires (microbes communs de la suppuration, pneumocoque, streptocoque, coli-bacille), etc., et pour conserver la physionomie clinique de la maladie, je les ai décrites suivant la période de l'évolution morbide où elles font d'ordinaire leur apparition.

Cette méthode a bien sans doute le défaut d'exposer à des

redites et à des morcellements, mais elle permet d'autre part d'attribuer aux accidents leur valeur pronostique réelle. On ne peut par exemple parler en même termes de la pneumonie du premier septénaire de la fièvre typhoïde et de la pneumonie, complication ultime de la quatrième semaine.

J'ai passé en revue les infections secondaires surajoutées et j'ai tâché à ce propos de montrer quel était le rôle exact du colibacille dans la fièvre typhoïde. J'ai dit qu'à mon sens, et contrairement à l'opinion soutenue par l'École lyonnaise, il n'était pour rien dans la genèse de la maladie, mais qu'il intervenait souvent à titre d'infection secondaire pendant l'évolution de la fièvre typhoïde et que sa présence constatée quelquefois par moi-même dans les organes des typhiques, lorsque la maladie avait duré longtemps, permettait de supposer que parfois une partie des symptômes de la période terminale devait lui être attribuée.

A propos de l'étude des formes de la maladie, j'ai montré que la question du terrain et celle de la virulence du microbe entraient en jeu simultanément ou séparément. Les allures spéciales que revêt la fièvre typhoïde suivant l'âge des patients, suivant la gravité originelle des premiers symptômes, les réactions nerveuses, les complications hémorrhagiques, qui décèlent presque toujours l'influence concomitante d'une infection par le streptocoque et enfin suivant la localisation massive de l'intoxication dans tel ou tel organe, cœur, cerveau, moelle, poumon, plèvre, etc., ont été passées en revue.

J'ai consacré une courte description aux formes atypiques qui comprennent en partie ce qu'on a appelé depuis les infections paratyphiques, les unes attribuables aux manifestations intensives de l'infection sur un organe, les autres à la combinaison de la maladie première avec une infection étrangère (malaria, etc.).

Les chapitres suivants ont été réservés à l'étude de la marche, de la durée, de la terminaison, des rechutes, des récidives, de l'immunité typhique, du pronostic, du diagnostic et du traitement.

La question du traitement de la fièvre typhoïde a été assez longuement développée. Après un exposé sommaire des méthodes de traitement, l'expectation armée, les substances médicamenteuses, je me suis attaché surtout à l'examen critique des indications et des contre-indications de l'hydrothérapie.

En l'absence, à cette époque, d'un traitement vraiment spécifique capable de neutraliser l'action de la toxine typhique fabriquée en nous par les microbes, j'ai donné la préférence marquée à l'emploi systématique de la méthode de Brand parce qu'il m'a paru qu'elle se montrait comme une méthode de choix en un point qu'on pourrait considérer comme une sorte de carrefour où se croisent les indications thérapeutiques des principales manifestations de la fièvre typhoïde. Il s'agit en effet d'aboutir dans la mesure du possible à désintoxiquer le typhique, en favorisant l'élimination par l'urine et en activant les oxydations organiques, d'arriver à diminuer les inconvénients de la fièvre, à faciliter la circulation pulmonaire par la ventilation que produit chaque immersion froide, d'obtenir enfin la propreté cutanée. La poursuite de ces divers buts est, dans une bonne mesure, réalisée par le traitement de Brand. Aussi des statistiques très étendues ont-elles montré dans tous les pays sa bienfaisance.

Différenciation du bacille typhique et du bacterium coli commune. — De la prétendue spontanéité de la fièvre typhoïde. (En collaboration avec M. Widal.)

(*Bulletin médic.*, 14 octobre et 11 novembre 1891.)

Depuis les travaux d'Eberth et de Gaffky on attribuait communément le rôle pathogène dans la fièvre typhoïde à un bacille spécial.

En novembre 1889, à la *Société des sciences médicales de Lyon* et, en février 1890, à la *Société de Biologie*, deux médecins lyonnais, MM. Rodet et Gabriel Roux, ont soutenu la thèse de l'identité du bacille typhique et du bacterium coli commune.

Au mois d'août 1890, au congrès de Londres, M. Arloing, au nom de MM. Rodet, Gabriel Roux et Vallet, faisait une communication tendant de nouveau à établir que le bacille connu sous le nom de bacille d'Eberth-Gaffky ne serait qu'une variété du bacterium coli commune.

En montrant la genèse de la fièvre typhoïde au sein de matières fécales quelconques, en dehors de toute cause spécifique, MM. Rodet et Gabriel Roux, sous le couvert de la bactériologie, ressuscitaient la vieille théorie de Murchison, remettaient en honneur les anciennes données médicales sur la spontanéité de la dothiénentérie, et, renversant la spécificité du bacille typhique, mettaient de nouveau en doute les notions acquises sur l'étiologie de la fièvre typhoïde.

Les arguments invoqués par MM. Rodet, Gabriel Roux et Vallet en faveur de leur théorie reposent sur une hypothèse et sur un fait expérimental.

Par simple passage à travers l'organisme humain le bacillus coli transformerait ses caractères en ceux du bacille typhique. Cette hypothèse est contraire à toutes les observations. Dans les organes d'un typhique le bacille d'Eberth-Gaffky se conserve avec tous ses caractères typiques, alors même qu'après la convalescence il reste perdu dans le pus d'un abcès circonscrit pendant quinze mois, comme nous l'avons observé. Le bacillus coli, lorsqu'il devient pathogène pour l'homme, lorsqu'il détermine la péritonite, la suppuration, des accidents cholériformes ou des infections généralisées, se retrouve toujours dans les tissus avec les caractères à lui particuliers et jamais avec ceux du bacille d'Eberth. D'autre part, lorsqu'il infecte ainsi l'organisme humain, le bacterium coli occasionne des symptômes et des lésions totalement différentes de ceux de la fièvre typhoïde.

Un fait expérimental est l'argument décisif de MM. Rodet et G. Roux. Ils disent que le bacterium coli chauffé à 80° *pendant treize minutes* prend les caractères de la fièvre typhoïde, qu'il

devient *Eberthiforme*. Or, le bacterium coli commune est tué après l'exposition de *quelques secondes* seulement à la température de 80°.

Nous arrivons à l'exposé d'une méthode qui permet d'une façon certaine et rapide le diagnostic entre le bacterium coli commune et le bacille typhique.

Le bacterium coli, quelle que soit son origine, qu'il ait été pris dans une vieille culture de laboratoire, puisé dans l'intestin de l'homme sain, ou extrait des organes d'un homme ayant succombé à l'infection colienne; qu'il donne des cultures vigoureuses ou qu'il ait été affaibli par une série de chauffages à 57°; qu'il vive au contact de l'air ou dans le vide, pourvu qu'on lui rende sa vitalité ordinaire *fait toujours fermenter* la lactose.

Le bacille typhique, qu'il soit retiré de la rate au début de la dothiénentérie ; qu'il soit puisé dans le pus d'un abcès persistant quinze mois après la fièvre typhoïde, ou qu'il provienne de cultures très anciennes donnant sur la pomme de terre une teinte jaunâtre, qu'il vive à l'état d'aérobie ou d'anaérobie, *ne fait pas fermenter* la lactose.

A l'aide d'une culture dans le vide, on peut retirer les gaz formés. Ils se montrent constitués en proportions sensiblement égales par de l'hydrogène et de l'acide carbonique. Il reste dans la liqueur de l'acide acétique.

Le bacille typhique vit dans les bouillons additionnés de lactose sans jamais les faire fermenter et sans attaquer l'hydrocarbure que l'on retrouve intact. Transporté dix fois de suite de milieu sucré en milieu sucré, il continue à se développer sans acquérir la propriété fermentative. Nous n'avons jamais pu au contraire faire perdre au bacterium coli son caractère de ferment par des chauffages répétés dix jours de suite pendant dix minutes à 59°.

L'acide formé par la destruction de sucre sous l'influence du bacillus coli est la cause de la coagulation du lait ensemencé avec ce microbe. On ne peut rattacher cette coagulation à la sécrétion

d'une diastase, car il suffit de neutraliser avec de l'eau de chaux l'acidité produite pour empêcher cette coagulation. Comme le bacille typhique n'attaque pas la lactose, on conçoit qu'il ne fasse pas coaguler le lait.

Les caractères tirés de l'examen des cultures avaient suffi jusqu'à cette époque à des bactériologistes experts pour établir le diagnostic de bacillus coli et de bacille typhique. Sous des apparences de similitude, ces deux microbes à un examen approfondi ne présentent que des différences.

Des infections par le coli-bacille.
(En collaboration avec MM. Widal et Legry.)

(*Société des hôpitaux*, déc. 1891.)

Ce Mémoire a été écrit au moment où la controverse pour ou contre l'identité du bacille typhique et du bacterium coli commune était la plus vive. Dans ce travail, nous avons réuni des observations personnelles et des documents empruntés aux auteurs pour tracer le cadre naturel des infections causées par le bacterium coli commune, que, pour simplifier, nous avons proposé d'appeler le coli-bacille. Ce cadre comprend les infections intestinales (choléra nostras, hernies étranglées, appendicites, etc.), les suppurations péri-intestinales, celles du foie, du péritoine, de la plèvre, des meninges, etc., qui sont provoquées par l'action de ce microbe. Nous avons montré que dans toutes ces lésions pathologiques il n'y avait jamais coïncidence d'ulcérations des plaques de Peyer et nous avons opposé au point de vue de la clinique, de l'anatomie pathologique, de la bactériologie et de l'expérimentation, le domaine des infections par le coli-bacille à celui des infections par le bacille d'Eberth.

Les eaux de Paris et la fièvre typhoïde.

(*Société de Médecine publique*, 28 décembre 1891.)

Ce travail fut présenté en réponse à une communication de

M. Bechmann tendant à montrer l'innocuité absolue de la distribution d'eau de rivière à Paris.

M. Bechmann avait publié les chiffres d'entrée par fièvre typhoïde dans les hôpitaux de Paris avant et après la distribution de l'eau de Seine, et il concluait qu'aucune modification sensible dans la morbidité typhoïde n'était survenue.

Je fis voir que dans son calcul de statistique, M. Bechmann n'avait tenu aucun compte de la période d'incubation de la maladie. Que si, au contraire, on faisait intervenir ce laps de temps les chiffres montraient un accroissement notable du nombre des typhiques.

La conclusion à tirer de cette nouvelle expérience était donc conforme à celles que nous avions formulées antérieurement.

Complications de la fièvre typhoïde dues au coli-bacille. (En collaboration avec M. Widal.)

(*Société médicale des hôpitaux*, déc. 1892.)

Nous avons étudié un cas de fièvre typhoïde terminée par une néphrite et un phlegmon périnéphrétique suppurés. La complication rénale était survenue dans la convalescence de la maladie. Dans le pus du phlegmon nous avons trouvé, à l'état de pureté, le coli-bacille. Ce microbe avait donc été la cause d'une infection secondaire dans l'évolution d'une fièvre typhoïde.

Étude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique. (En collaboration avec M. Widal.)

(*Annales de l'Institut Pasteur*, novembre 1892.)

Exaltation de la virulence du bacille typhique. — Pour le cobaye et le lapin, le bacille typhique est souvent si peu actif que nous avons recherché une méthode permettant d'exalter la virulence

de ce microbe et de la transformer en une virulence fixe, capable de provoquer chez les animaux une infection à type réglé, toujours semblable à elle-même. En 1892, nous avons obtenu ce résultat par l'emploi de la méthode suivante. Si, en même temps que l'on inocule dans le tissu cellulaire d'un cobaye 4 centimètres cubes d'une culture typhique sans virulence, on injecte, dans son péritoine 8 à 10 centimètres cubes d'une culture de streptocoques exposée au préalable à 60°, l'animal succombe en général à cette double inoculation, en moins de vingt-quatre heures, avec généralisation du bacille typhique. En poussant ainsi l'expérimentation d'animal à animal jusqu'au vingt-cinquième passage, nous sommes arrivés à rendre un bacille typhique préalablement inactif assez virulent pour tuer le cobaye à dose de trois quarts de centimètre cube, en injection sous-cutanée ou à la dose de 4 à 5 gouttes en injection intrapéritonéale. Le virus est alors fixé de façon telle, qu'il est capable d'amener la mort en quinze ou dix-huit heures, suivant un cycle déterminé, avec généralisation du microbe dans les organes.

La température prise d'heure en heure présente en général la marche suivante. Un cobaye dont la température est de 38°,5 au moment de l'inoculation, reste pendant quelques heures dans un état stationnaire. Au bout de deux à six heures, la température oscille autour de 40° et atteint parfois 41°. De la sixième à la douzième heure, la température descend au chiffre normal, puis au-dessous, à 37°, 36°, 35°, 34° et même 32° au moment de la mort, qui survient dans une sorte de collapsus algide.

Quand on inocule dans le tissu cellulaire le cobaye avec une dose de virus faible, ou bien lorsqu'on injecte le virus exalté chez un animal insuffisamment vacciné, on obtient parfois, au point d'inoculation, une lésion locale avec suppuration. Les parois de l'abcès renferment des cultures pures de bacilles typhiques douées d'une grande virulence.

Nous n'avons pas demandé à l'expérimentation plus qu'elle ne

pouvait donner, et nous n'avons pas eu la prétention d'inoculer à la souris ou au cobaye une maladie calquée sur la fièvre typhoïde de l'homme. Nous avons simplement voulu déterminer avec le bacille d'Eberth une septicémie nous permettant de manier sa virulence. La question si épineuse de l'infection typhique était ainsi déplacée, et nous pouvions dès lors aborder avec sécurité des tentatives d'immunisation et de sérothérapie expérimentales.

Immunisation des animaux par les bacilles morts. — Dès 1888, nous avons vacciné des souris en leur inoculant des doses successives de cultures stérilisées de bacilles typhiques. Nos expériences sur ce sujet comptent parmi les premiers essais de vaccination par substances solubles, méthode dont les applications ont depuis été si fécondes. En 1892, nous avons étendu aux cobayes et aux lapins ce procédé de vaccination par substances solubles.

Immunisation des cobayes par le sérum d'animaux vaccinés ou par le sérum d'hommes ayant eu la fièvre typhoïde. — En inoculant aux cobayes le sérum d'animaux préalablement vaccinés contre le virus typhique à l'aide de bacilles morts, nous leur avons conféré l'immunité très rapidement en quelques heures.

Nous avons, d'autre part, reconnu que le sérum humain, pris au déclin ou pendant la convalescence de la fièvre typhoïde, aussi bien que le sérum recueilli chez des personnes guéries de la maladie depuis quatre mois, quatre ans, et même vingt-deux ans, jouit toujours de propriétés préventives et immunisantes. Celui des animaux sains et des hommes n'ayant jamais souffert de dothiénentérie ne possède pas en général ces propriétés; il est des cas cependant où ce sérum possède ces qualités préventives sans que la raison de ce fait soit facile à déterminer. L'immunité conférée par ces sérums vaccinaux, contrairement à celle conférée par les substances solubles, s'acquiert rapidement, en quelques heures, avec la faible dose de 1 centimètre cube, mais elle est peu durable et disparaît en moins d'un mois. L'injection du sérum animal ou humain ne produit aucune altération de la santé,

même dans les premiers jours qui suivent l'immunisation.

Si le sérum prémunit contre l'envahissement par le bacille typhique, il ne prémunit pas contre l'empoisonnement par la toxine. Quelques jours après la vaccination par le sérum, lorsque les cobayes reçoivent l'inoculation d'épreuve, ils résistent. Ils sont immunisés contre *l'infection*, mais ils ne sont pas prémunis contre *l'intoxication* par des corps de microbes morts. La dose de toxine, contenue dans 1 centimètre cube et demi de culture vivante, dose qui constitue l'inoculation d'épreuve, suffit à provoquer un amaigrissement rapide de l'animal, dont le poids se relève d'ailleurs au bout de quelques jours. L'immunité est donc chose complexe et les deux propriétés de détruire le microbe vivant ou de résister à la toxine, peuvent être absolument séparées.

Essais de sérothérapie expérimentale. — Nous avons tenté le traitement d'animaux en pleine infection (cobayes et lapins), avec le sérum d'animaux artificiellement immunisés et avec le sérum d'hommes ayant eu, depuis un temps variable, la fièvre typhoïde. Nous avons pu voir que le sérum de cobaye immunisé présente des qualités thérapeutiques actives qui manquent au sérum du cobaye normal.

Nous avons montré dans un chapitre spécial que le sérum humain, pendant le cours même de la fièvre typhoïde, possédait déjà des qualités thérapeutiques très marquées. Cette constatation d'une propriété spécifique acquise par un sérum au cours même de l'infection, avant la période d'immunité, était d'une importance capitale. Cette idée poursuivie par M. Widal l'a conduit à la conception du sérodiagnostic, et à la constatation de la réaction agglutinante dès les premiers jours de l'infection typhique.

Le sérum de l'un de nous, quatre ans après l'évolution d'une fièvre typhoïde de moyenne intensité, celui d'un de nos malades, vingt-deux ans après l'évolution d'une dothiénentérie, possédait encore les mêmes propriétés thérapeutiques.

Une très faible dose de sérum (1/2 cc.) peut donc amener la

guérison, mais à condition qu'elle soit injectée peu de temps après l'inoculation active, Dans les essais de sérothérapie, ce qui importe plus que la question de dose du sérum à inoculer, c'est celle de la durée du temps écoulé entre le moment de l'infection et le début du traitement.

Essais de sérothérapie appliqués à l'homme. — L'action du sérum humain sur l'infection typhique conférée aux animaux devait nous engager à rechercher si, réciproquement, le sérum d'animaux immunisés n'aurait pas une action sur l'infection typhique humaine. Chez deux typhiques, nous avons pratiqué l'injection sous-cutanée de sérum d'animaux immunisés.

Notre première malade était une jeune femme de 28 ans, qui, au treizième jour d'une fièvre typhoïde de moyenne intensité, reçut dix centimètres cubes de sérum de cobayes immunisés. Après cette première inoculation, la température, au bout de quatorze heures, tomba de 40° à 37°,5; mais le jour suivant, malgré une seconde inoculation de 15 centimètres cubes, la température remonta à 40°, s'y maintint et la maladie continua son cycle.

Nous pouvions nous demander si ce premier insuccès était attribuable à la faible dose de sérum inoculé. Étant donné que pour guérir un cobaye de 600 grammes, dont le sang est infecté depuis peu de temps par le bacille d'Eberth, il faut deux centimètres cubes de sérum, on devrait, en prenant le poids comme terme de comparaison, employer chez l'homme 180 centimètres cubes de sérum thérapeutique. Chez un second malade arrivé au onzième jour de sa fièvre et présentant des taches rosées lenticulaires, nous avons inoculé cette dose en deux jours. L'infection n'a pas été arrêtée et la maladie a continué son évolution.

Ces deux essais chez l'homme constituent les premières tentatives de traitement de la fièvre typhoïde par le sérum d'animaux préalablement immunisés. Dans les deux cas, l'action sur la mar-

che générale de la maladie a été nulle ou presque nulle. Il se peut qu'une première injection de sérum, même à faible dose, impressionne l'organisme de façon à faire tomber pour quelques heures la température à la normale, comme dans notre premier cas; mais on ne peut rien voir de spécifique dans cet abaissement éphémère, relativement facile à réaliser, par des procédés divers, chez le typhique.

Ces deux insuccès ne suffisent peut-être pas, comme nous le verrons plus loin, à prouver l'impuissance de la sérothérapie appliquée à la fièvre typhoïde humaine.

Injections à des typhoïdiques de sérum d'animaux immunisés.
(En collaboration avec M. Widal.)
(*Société médicale des hôpitaux*, janv. 1893.)

Dans ce travail nous rapportons deux observations de malades atteints de fièvre typhoïde auxquels nous avons injecté du sérum d'animaux vaccinés avec des cultures de bacilles typhiques tués par la chaleur. Ce sérum dont les effets avaient été préalablement étudiés chez les animaux s'était montré inoffensif et doué d'un pouvoir préventif considérable lorsqu'on l'injectait en même temps qu'une culture vivante de bacille typhique. Il était donc préventif. L'inoculation de ce sérum préventif chez l'homme n'a pas eu d'efficacité.

Dans ce travail, nous avons mentionné l'expérience qui nous avait montré que le sérum d'un homme dans les premiers jours de sa fièvre typhoïde avait acquis des qualités préventives. Inoculé à des animaux en même temps qu'une dose mortelle de bacille typhique, il leur donnait une protection qui faisait défaut si ce sérum de typhique était remplacé par du sérum d'individu bien portant.

L'eau de rivière et la fièvre typhoïde à Paris.
(*Semaine méd.*, 14 mai 1894.)

Au moment ou une grave épidémie de fièvre typhoïde sévissait à Paris au début de l'année 1894, on constata la pollution des eaux de la Vanne et la réalité des faits que nous avions avancés touchant l'influence typhogène de la distribution d'eau impure. Outre cette contamination accidentelle de l'eau de source, je signalai dans ce travail l'apparition de la maladie dans des quartiers qui ne buvaient pas de l'eau de Vanne, et je montrai que dans les deux ou trois semaines qui avaient précédé l'éclosion de l'épidémie le service des eaux avait distribué accidentellement dans les quartiers atteints de l'eau de Marne filtrée à travers le drain impur de Saint-Maur.

Des suppurations froides consécutives à la fièvre typhoïde. — Spécificité clinique et bactériologique de l'ostéomyélite typhique. (En collaboration avec M. Widal.)

(*Société médicale des hôpitaux*, 1893.)

Passant en revue les diverses variétés de suppurations qui peuvent venir compliquer la convalescence de la fièvre typhoïde, nous mettons en lumière la part qui revient au bacille d'Eberth :

1° *Dans les suppurations de la fièvre typhoïde en général;*

2° *Dans l'ostéomyélite de la convalescence en particulier.*

I. *Suppuration de la fièvre typhoïde en général.* — Connues depuis longtemps, ces suppurations avaient, disait-on, une valeur pronostique singulière : elles servaient d'émonctoire à l'élément pathogène.

On sait aujourd'hui qu'elles ne représentent que des infections surajoutées. Chacune d'elles possède, même cliniquement, son cachet spécial :

1) Le *staphylocoque* est responsable des suppurations super-

ficielles et multiples de ces sortes de pyohémies lentes à poussées aiguës successives.

2) Au *streptocoque* se rattachent les formes dites septiques de la fièvre typhoïde; l'association du bacille d'Eberth et du streptocoque favorisant la septicémie.

3) Du *coli-bacille* ne relèvent guère que les péritonites par perforation et quelques cas d'angiocholite ou de néphrite suppurée.

4) Les suppurations dues au bacille *d'Eberth* enfin méritent une place à part; la pathologie générale déjà nous permettait d'en soupçonner l'existence : chez l'individu immunisé par une atteinte antérieure, l'infection générale est devenue impossible et la défense de l'organisme se manifeste alors par ces réactions phagocytaires locales.

La bactériologie à son tour vient en faire des entités morbides nettement définies, spécifiques; ce sont des suppurations *tardives*, puisqu'elles s'observent surtout à la période de déclin ou pendant la convalescence; *torpides* très souvent, car dans la majorité des cas la température ne dépasse pas 38° à 38°,5, il n'y a ni symptômes généraux ni symptômes locaux douloureux; *à localisation variée*, atteignant suivant les cas les séreuses, les glandes, les parenchymes, mais frappant le tissu osseux avec prédilection.

II. *Ostéomyélite typhique.* — Cette ostéomyélite, forme la plus ordinaire des suppurations de la fièvre typhoïde, signalée déjà par Chassaignac, avait été depuis une quinzaine d'années l'objet de plusieurs travaux. Mais on n'avait pas fait le partage entre ses diverses variétés.

Avec M. Widal, j'ai montré qu'on devait distinguer de vraies et de fausses ostéomyélites typhiques, les premières seules relevant du bacille typhique, les secondes n'apparaissant qu'à titre d'infections secondaires. De cette étude même il résulte qu'il existe une ostéomyélite typhique ayant une anatomie pathologique particulière, des lésions spéciales, des degrés variables, depuis la

simple exostose jusqu'à l'abcès sous-périosté qui pourra fuser au loin dans le tissu cellulaire sous-cutané, possédant une symptomatologie, une marche torpide, une évolution qu'on ne retrouve dans aucune autre maladie osseuse. Manifestation véritablement spécifique de la dothiénentérie, cette ostéomyélite peut parfois simuler les exostoses de la tuberculose ou de la syphilis.

Dans le plus grand nombre des cas, le diagnostic est cependant facile; les autres ostéomyélites bactériologiquement classées sont elles-mêmes, par leur allure, leur évolution, leur symptomatologie, assez différentes de celle qui nous occupe, pour que nous ayons cru pouvoir affirmer la spécificité de l'ostéomyélite typhique.

Pour fixer les caractères de l'ostéomyélite typhique à forme froide apyrétique, sans réaction générale et pouvant évoluer pendant des mois et des années sous le masque des abcès froids de la tuberculose, nous nous sommes appuyés sur quatorze observations où le bacille typhique avait été reconnu, seuls cas qui rigoureusement pouvaient servir à décrire l'histoire de cette ostéomyélite. Dans une observation personnelle, le bacille typhique séjournait encore dans le pus dix-huit mois après l'apparition de la fièvre typhoïde. Dans aucun cas on n'avait démontré encore une persistance aussi longue du bacille typhique dans l'économie. L'âge du sujet et la forme de la fièvre typhoïde dont il a souffert sont les facteurs étiologiques les plus importants. L'ostéomyélite typhique affecte une prédilection pour l'adolescence, mais ce n'est là qu'une prédilection, puisque, dans une proportion notable, elle s'observe à un âge relativement avancé, contrairement à ce que l'on voit dans les ostéites dites de croissance, dues aux microbes pyogènes vulgaires. C'est surtout à la suite des formes à rechute et des formes prolongées que s'observe l'ostéomyélite typhique. Le plus souvent, elle débute pendant le mois qui suit la défervescence.

Les os longs, seuls, ont été frappés dans les quatorze cas et presque toujour sau niveau de leur diaphyse. Le tibia est l'os de

prédilection, puis viennent les côtes et leurs cartilages, le cubitus, le fémur, l'humérus, les métatarsiens et les phalanges. La lésion est presque toujours localisée dans les parties superficielles de l'os, périoste et tissu compact. L'ostéomyélite typhique évolue le plus souvent sans fièvre, à la façon des suppurations tuberculeuses. La quantité de pus collecté peut varier de quelques gouttes à un quart de litre. Les bacilles qu'il contient peuvent avoir conservé toute leur virulence, même après dix-huit mois.

Les douleurs sont constantes, localisées au point de la lésion osseuse, souvent très violentes, parfois même véritablement ostéocopes, avec exacerbation nocturne. Dans les quatorze cas, la guérison est toujours survenue sans déformations, plus ou moins de temps après l'intervention chirurgicale.

Il existe donc une ostéomyélite typhique, ayant une anatomie pathologique particulière, des localisations spéciales, une symptomatologie, une marche, une évolution qu'on ne retrouve dans aucune autre maladie osseuse.

Depuis la publication de notre mémoire, des observations d'ostéomyélite typhique à évolution froide, apyrétique ont été publiées en grand nombre. La plus intéressante, en raison de sa longue durée, est celle récente de Sultan, qui, dans le pus d'une ostéomyélite typhique datant de six ans, a trouvé encore le bacille typhique. J'ai vu une ostéomyélite de cette nature à marche lente, aboutir, sans suppuration, à une élongation et à une déformation du fémur et du tibia d'un membre.

L'eau de source et la fièvre typhoïde à Paris.

(*Semaine médicale*, mai 1894.)

Ce travail a visé deux buts :

1° Établir que l'on trouve fréquemment dans l'eau de Paris réputée pure, l'eau de Vanne, de Dhuys, d'Avre, des coli-bacilles virulents, et que cette absorption de coli-bacilles n'est pas une cause nécessaire de fièvre typhoïde, témoin la caserne des Tou-

relles à Ménilmontant qui, pendant la dernière épidémie de fièvre typhoïde, abritait de jeunes soldats. Ceux-ci n'ont fourni aucune victime, et cependant leur eau de boisson renfermait une grande quantité de coli-bacilles.

2° Montrer que l'eau impure n'était pas la seule cause de fièvre typhoïde, car les divers arrondissements qui boivent la même eau fournissent, eu égard à leur population, un nombre de victimes différent et la proportion différentielle est presque immuable. On voit en effet reparaître dans l'épidémie typhoïde de 1894 l'immunité relative dont jouit le 20e arrondissement contre la fièvre typhoïde. Sa mortalité typhique est moitié moindre que celle des arrondissements voisins qui reçoivent la même eau potable. Cette immunité relative n'est pas un privilège inexpliqué de l'épidémie actuelle : elle n'est qu'un exemple de la règle qui préside à la dissémination de la fièvre typhoïde dans les quartiers de Paris. Depuis 1865, nous connaissons les tables de la mortalité typhique dans chaque arrondissement rapportée à une année et à 100 000 habitants. Si on place les chiffres de la mortalité typhique dans le 20e arrondissement en regard de ceux qui sont fournis par les autres arrondissements de Paris, on constate qu'ils sont de beaucoup les plus faibles. Si on les compare à ceux de la moyenne de tous les autres arrondissements réunis, on note une différence d'autant plus marquée que l'épidémie annuelle a été plus sévère.

	Moyenne des arrondissements de Paris	Arrondissement de Ménilmontant
Année 1865 à 1869	57	37
— 1870	144	80
— 1871	245	109
— 1872 à 1875	51	33
— 1876	102	40
— 1877 à 1879	51	32
— 1880	92	51
— 1881	87	58
— 1882	143	96

	Moyenne des arrondissements de Paris.	Arrondissement de Ménilmontant.
Année 1883..	88	60
— 1884..	67	55
— 1885..	58	39
— 1886..	42	38
— 1887..	61	40
— 1888..	33	29
— 1889..	45	25
— 1890..	29	18
— 1891..	20	21

L'enquête poursuivie pendant vingt-six ans démontre que le 20e arrondissement paie chaque année à la fièvre typhoïde un tribut moins lourd que celui des autres arrondissements.

Quelle est la cause d'une différence aussi manifeste? Le 20e arrondissement boit-il une eau particulière? Non. Il reçoit l'eau de la Dhuys, qui alimente le 19e et le 18e arrondissement, lesquels comptent d'ordinaire parmi les plus atteints par la dothiénentérie. Cet arrondissement est-il habité par une population riche qui jouisse des conforts de l'existence? Bien loin de là. Compte-t-il peu d'habitants eu égard à sa superficie? Le fait est vrai pour trois quartiers, mais Belleville, qui fait partie du 20e, possède une population très dense, et ce quatrième quartier est aussi respecté que les trois autres.

On doit noter une circonstance particulière ici. Par rapport à son étendue, le 20e arrondissement possède d'une manière générale une population plus clairsemée que celle des autres régions de Paris; les jardins peuplés d'arbres, les cours assez vastes y sont fréquents. Le quartier de Belleville, où la population est plus dense, a pour lui cet avantage d'être placé sur une colline largement ventilée.

Quelle que soit la cause invoquée, le fait persiste depuis des années et peut s'énoncer ainsi : le 20e arrondissement, qui reçoit la même eau que le 18e et le 19e et qui est habité par une popula-

tion aussi pauvre, est beaucoup moins frappé qu'eux par la fièvre typhoïde.

Dans la seconde partie de mon étude je passe en revue les causes secondes de la fièvre typhoïde.

Le virus typhique peut pénétrer dans le corps de l'homme par bien des voies : l'eau, les aliments, les poussières, l'air atmosphérique, etc. S'il est très virulent et rencontre un organisme réceptif, il provoquera facilement la maladie. S'il est peu virulent et en faible nombre, il lui faudra, pour triompher de la résistance organique et créer la fièvre typhoïde, le concours de nouveaux facteurs qui ensemble ou isolément agissent pour affaiblir l'individu. De ces causes secondes les unes sont connues depuis longtemps, telles que la fatigue, l'encombrement, la misère physiologique, le défaut d'acclimatement, c'est-à-dire d'une vaccination préventive et latente, etc., etc.; les autres résident dans la puissance des associations microbiennes dont l'effet est d'aboutir à la réalisation d'une infection particulière c'est-à-dire au développement d'un microbe spécifique qui sans l'aide d'associés n'aurait pu envahir un organisme sain.

Les huîtres et la fièvre typhoïde.

(Académie de médecine. Séance du 2 juin 1896.)

Ayant eu l'occasion d'assister à une véritable épidémie de fièvre typhoïde provoquée par les huîtres, j'ai voulu par cette note attirer l'attention sur la transmission possible de cette maladie par les huîtres mangées crues, et sur les mesures à prendre pour prévenir de pareils accidents.

Les faits cliniques et expérimentaux parlent en faveur de ce mode de propagation de la fièvre typhoïde.

A) *Faits cliniques.* — L'épidémie à laquelle je fais allusion dans cette note a sévi dans une petite ville de l'Hérault; quatorze personnes avaient été atteintes à des degrés différents ; l'une

d'elles avait succombé. Toutes, atteintes à peu près en même temps, avaient mangé des huîtres arrivées le même jour dans une même bourriche.

B) *Faits expérimentaux.* — Ne pouvant soumettre à l'examen quelques-unes de ces huîtres qui avaient provoqué les accidents, j'essayai de me placer dans des conditions analogues :

1° J'examinai à Paris des huîtres de provenances diverses et prêtes à être livrées à la consommation. Toutes renfermaient quantité de germes, et quelques-unes des coli-bacilles ;

2° Je soumis des huîtres fraîches à une souillure artificielle. Je les plongeai vingt-quatre heures dans de l'eau de mer additionnée de déjections typhiques. Ce temps écoulé, je pratiquai un examen méthodique; ces huîtres renfermaient toutes des germes de coli-bacilles et de bacilles typhiques vivants.

Je pensai qu'il était permis de conclure que les huîtres incriminées l'avaient été à juste titre, et qu'elles avaient contracté leur souillure dans les parcs d'engraissement, ou encore dans les dépôts de réserve.

C'est ce que venait bientôt me révéler l'enquête à laquelle je me livrai : ces parcs sont, pour la plupart, installés au bord de la mer près de l'embouchure des rivières ou des ruisseaux qui charrient des germes et des déjections, où l'huître prospère et se contamine. De cela, je citai des exemples nombreux.

Il est donc souhaitable que les mesures de surveillance prises pour assurer l'innocuité des viandes de boucherie et des abattoirs s'étendent à cette autre partie de l'alimentation constituée par les mollusques mangés crus. L'importance de cette alimentation est grande, puisque le nombre des huîtres consommées à Paris chaque année dépasse, paraît-il, trente-cinq millions. La mesure principale devra porter sur la surveillance des parcs et des réserves. Si l'on ne peut supprimer la contamination des parcs, peut-être serait-il possible d'envoyer les huîtres, quelques semaines avant la consommation, en mer, sur les côtes sauvages de Belle-Ile, de

la Bretagne, etc., où elles se dépouilleraient de leurs impuretés. Il y a, en effet, dans les pratiques actuelles, un danger réel et grave et qui peut être évité.

Ce travail a été présenté à l'Académie de médecine au mois de mai dernier par mon maître M. Cornil. Il fut renvoyé à une Commission composée de MM. Cornil, Gautier et Chatin qui rédigèrent un rapport favorable aux conclusions que j'avais présentées. Ce rapport demandait aux pouvoirs publics d'exercer une surveillance sur l'établissement des parcs à huîtres. L'appel a été entendu en Angleterre et le supplément du vingt-quatrième rapport annuel du *Local Government Board* vient de paraître contenant un volumineux rapport sur les dangers que la culture des huîtres peut faire courir à la santé publique. Ce rapport, adressé par le directeur de l'hygiène M. Thorne-Thorne au président du *Local Government Board* donne la publication *in extenso* de mon travail et celui de la Commission nommée par l'Académie de médecine, et il publie l'enquête à laquelle il a fait procéder en Angleterre touchant la situation des parcs à huîtres exposés aux souillures des égouts.

Cette enquête a abouti à constater l'existence des dangers que j'avais signalés. Les recherches bactériologiques du Dr Klein faites sur le même sujet que moi ont confirmé pleinement les conclusions auxquelles j'étais arrivé.

Sur la toxine typhoïde soluble.

(*Soc. de biologie*, 23 janvier 1897.)

Dans un travail antérieur, nous avons fait connaître, M. Widal et moi, nos essais de vaccination des animaux contre le virus de la fièvre typhoïde avec des cultures vivantes ou mortes de bacille typhique. Le sérum de ces animaux possédait des propriétés pré-

ventives contre l'infection par le bacille d'Eberth, mais il était dépourvu de pouvoir antitoxique capable de s'opposer aux phénomènes d'intoxication présentés par les malades atteints de fièvre typhoïde.

Pour obtenir l'antitoxine typhoïde, il fallait posséder tout d'abord la toxine soluble, c'est-à-dire une substance dont les effets nous apparaissent chez l'homme dès le début de la fièvre typhoïde et qui, circulant dans l'organisme, provoque les troubles nerveux, la fièvre, la diarrhée, etc. Malheureusement la toxine typhoïde n'apparaît pas dans nos bouillons habituels, ou se montre en si faible quantité qu'elle est inutilisable. Après des tâtonnements j'ai préparé un milieu de culture où j'ai obtenu cette toxine soluble. Je suis parti d'une expérience, que nous avons publiée avec M. Widal, où le bacille typhique inoculé aux animaux conservait ses derniers vestiges de vitalité dans la moelle des os.

Le milieu que j'utilise est une macération à froid de rate et de moelle osseuse additionnée d'une petite quantité de sang humain défibriné. Ce liquide stérile est ensemencé avec un bacille typhique d'une grande virulence, exaltée par des passages réitérés presque sans interruption dans le corps des animaux, pendant près de deux ans. Dans ce milieu la culture du bacille typhique se fait très abondamment. La culture est alcaline et ne répand aucune mauvaise odeur. Le produit de la filtration à travers la porcelaine se montre toxique pour les animaux, et le maximum de toxicité s'observe du cinquième au sixième jour suivant la rapidité du développement de la culture. Après ce temps la toxicité du milieu diminue peu à peu, du douzième au quinzième jour.

Ce caractère de fugacité de la toxine soluble permet tout d'abord de la séparer de la substance obtenue par M. Sanarelli, laquelle est le résultat d'une macération — prolongée pendant six mois — de corps de bacilles typhiques tués par la chaleur, et ne peut être considérée que comme un « mélange très complexe de substances banales et inertes avec plusieurs poisons produits par le

microbe spécifique, durant sa vie, ou sortis de son cadavre après sa mort » (Arm. Gautier). La toxo-albumine obtenue par Brieger et Fränkel par un traitement complexe des bouillons de culture ordinaires où a vécu le bacille typhique ne manifeste qu'un pouvoir toxique peu énergique.

Cette toxine conserve très difficilement sa puissance au contact de l'air et de la lumière. Le chauffage à 58° pendant une heure, d'une dose mortelle pour le lapin, n'altère pas sensiblement sa toxicité. Un chauffage à 100° pendant un instant diminue son pouvoir vénéneux sans le faire disparaître entièrement. Il suffit d'acidifier avec l'acide tartrique une dose mortelle, pour luenlever la majeure partie de sa puissance; celle-ci reparaît si on redonne au milieu, par l'addition de soude, sa réaction primitive alcaline. Ce poison est retenu très énergiquement dans le noir animal par lequel on le filtre.

Une dose qui n'amène pas la mort rapide d'un lapin, inoculé sous la peau d'un cheval neuf, provoque un grand malaise, la perte d'appétit, un gros œdème au point d'inoculation et une élévation de température de deux à trois degrés. Le mouton est moins sensible que le cheval, mais, eu égard à son poids, beaucoup plus sensible que le lapin, qui est lui-même moins résistant que le cobaye.

La première dose de cinq centimètres cubes, inoculée dans la veine d'un mouton, donnait par dessiccation un poids de 5 centigrammes de matières solides contenant les sels, les substances albuminoïdes, l'hémoglobine et la faible quantité de toxine soluble. Dans les heures qui suivent cette inoculation, l'animal est souffrant, la diarrhée apparaît et la température s'élève d'un degré. Quatre jours plus tard, nouvelle inoculation de la même dose suivie des mêmes effets, plus atténués. Au début de l'expérience le sérum du mouton ne possédait aucun pouvoir agglutinatif sur la culture du bacille d'Eberth; six jours plus tard ce sérum était devenu très agglutinatif. Par conséquent, le sang de

l'animal avait acquis, par l'inoculation de la toxine typhoïde soluble, la même propriété caractéristique que possède le sang des malades atteints depuis une semaine de fièvre typhoïde.

Depuis ce jour, l'immunisation du mouton a été continuée avec la toxine à doses progressivement croissantes.

Chaque inoculation est suivie d'un malaise caractérisé par une élévation de température de un degré et demi à deux degrés et demi au-dessus de la normale, par la perte d'appétit, par un amaigrissement plus ou moins marqué et fréquemment par de la diarrhée. Chez les chevaux la courbe d'immunisation est exactement semblable. Chaque dose inoculée sous la peau amène de la fièvre, de l'inappétence et parfois de la diarrhée.

La souris est très sensible à la toxine. Le lapin et surtout le cobaye se montrent, relativement à leur poids, assez résistants. Si on inocule dans la veine du lapin une dose de culture filtrée qui, après dessiccation, donne un résidu de matières inertes et d'un peu de toxine pesant de 14 à 15 centigrammes, l'animal succombe dans un espace de temps qui varie de quelques heures à un ou deux jours. Si la dose est suffisante, il survient, une demi-heure à une heure après l'injection, une diarrhée abondante et un abaissement de température qui se poursuit jusqu'à la mort. Diminuons la quantité du poison, les mêmes phénomènes s'observent, mais l'hypothermie fait place à une réaction thermique intense, après laquelle la température baisse de nouveau et la mort survient. Avec une quantité de poison plus faible encore le premier phénomène est un accès de fièvre; la dyspnée est vive et le lapin peut à peine se tenir sur ses pattes. Avec une dose minime les phénomènes initiaux sont moins marqués et le lapin peut survivre de huit jours à quatre ou cinq semaines; il finit par succomber très amaigri.

Lorsque la culture filtrée est évaporée dans le vide à 30°, elle perd une grande partie de sa puissance. Le produit de la dessiccation, traité par l'alcool à 80°, desséché de nouveau et repris par

l'eau, se montre toxique pour le lapin, mais sa toxicité est bien inférieure à celle du produit desséché, insoluble dans l'alcool et redissous dans l'eau. Celui-ci amène la mort tardivement avec une cachexie profonde.

A l'autopsie des animaux qui ont succombé à une dose variable de culture filtrée, les lésions principales se rencontrent sur l'intestin. Le gros et le petit intestin sont remplis d'une diarrhée très abondante, jaunâtre. Les parois intestinales sont congestionnées et rouges. La rate montre une coloration foncée et son volume n'est que rarement augmenté. Le foie est rouge-brun, un peu ratatiné lorsque la mort a été tardive. Les reins présentent une coloration un peu pâle, les poumons une teinte un peu rouge. La vessie est remplie d'urine qui ne contient qu'exceptionnellement un peu d'albumine.

A l'aide de cette toxine soluble, j'ai procédé à l'immunisation de chevaux que l'Institut Pasteur a bien voulu mettre à ma disposition. Cette immunisation est longue à obtenir à cause de la sensibilité des animaux et des phénomènes paralytiques et cachectiques qui peuvent apparaître. Un cheval dont la vaccination a commencé il y a huit mois, présente encore, sous l'influence d'une inoculation sous-cutanée de 60 cc. de culture filtrée, une élévation thermique de deux degrés. Cependant le sérum des animaux ainsi vaccinés possède un pouvoir antitoxique manifeste contre la toxine soluble. Chez les malades atteints de fièvre typhoïde, le résultat des inoculations de ce sérum a été favorable et s'est manifesté sur l'état général, la courbe de la température, la fréquence du pouls, etc.

Le microbe de la dysenterie épidémique.
(En collaboration avec M. Widal.)

(Communication lue par M. Cornil à l'Académie de médecine dans la séance du 17 avril 1888.)

Lorsque parut cette note, plusieurs auteurs avaient déjà cher-

ché dans l'intestin de malades morts de dysenterie le microbe de cette affection.

Babes avait coloré des bacilles, des diplocoques et des spirilles. Koch avait trouvé dans les selles de dysentériques une grande quantité d'amibes.

Cependant, aucun de ces savants n'avait pu encore, à l'aide de cultures, donner la dysenterie à des animaux et apporter ainsi la preuve de la spécificité d'un microbe.

La question en était à ce point au commencement de l'année 1888. Nous eûmes à ce moment l'occasion d'étudier cinq cas de dysenterie contractée dans les pays chauds.

L'un des malades mourut; les lésions anatomo-pathologiques étaient caractéristiques; dans les matières fécales pendant la vie, dans les parois du gros intestin, les ganglions mésentériques, la rate, nous avons découvert un microbe que nous avons également retrouvé dans les selles de quatre autres dysentériques revenant du Sénégal et de Cayenne.

Ce microbe presentait des caractères qui nous permettaient de le différencier des germes trouvés communément dans les garde-robes de l'homme sain. Il possédait surtout des qualités pathogènes qui plaidaient en faveur de son pouvoir spécifique.

Anatomie pathologique. — Les coupes de l'intestin provenant de notre autopsie présentaient un épaississement considérable de membranes muqueuse et celluleuse. Les glandes, en certains points augmentées de volume et atteintes de catarrhe, étaient en d'autres points comme abrasées. Entre les tubes glandulaires il y avait prolifération des cellules du tissu conjonctif. La surface de la muqueuse était tapissée d'une grande quantité de microbes en bâtonnet, qu'on retrouvait dans les culs-de-sac glandulaires, entre les tubes, dans la membrane celluleuse, dans les ganglions, dans la rate.

Microbiologie. — Les prises faites en divers points des organes atteints et ensemencées avec pureté dans les milieux de culture habituels donnèrent naissance à un microbe.

Celui-ci, développé sur gélatine à la température ordinaire, se présentait sous la forme d'un bâtonnet à extrémités arrondies, légèrement ventru; son diamètre transversal augmentait après des cultures successives sur la gélatine nourricière.

Il se développait également bien dans le bouillon, la gélose, l'eau de Seine stérilisée, sur la pomme de terre.

Il ne fluidifiait pas la gélatine et formait des colonies d'une apparence spéciale : petites et jeunes, elles se montraient sous forme de taches claires; plus anciennes, elles prenaient alors une teinte jaunâtre d'abord, puis blanchâtre. Elles semblaient constituées par deux cercles concentriques : l'intérieur plus foncé, à contours accidentés, l'extérieur plus clair et plus régulièrement limité. Avec des cultures pures, nous avons expérimenté sur le cobaye en procédant soit par *ingestion buccale*, soit par l'*inoculation intra-intestinale*, soit par *injection intra-péritonéale*.

1) *Chez le cobaye nourri par la bouche* avec des cultures pures, sacrifié au bout de huit jours, on trouvait l'estomac parsemé de quelques ulcérations du volume d'une lentille; la première portion du gros intestin contenait des matières liquides et les microbes ingérés. On y constatait de plus l'augmentation de son diamètre, l'épaississement des parois, l'existence d'ecchymoses, l'atrophie des follicules clos. Si l'on prenait le soin d'alcaliniser l'estomac avec du carbonate de soude avant l'ingestion des bacilles, les lésions étaient bien plus accentuées encore; elles se présentaient sous forme de larges plaques ulcérées, à contours irréguliers, recouvertes d'une fausse membrane et reposant sur des parties indurées, blanchâtres, d'aspect fibreux.

2) *Par injection intra-péritonéale*, les cobayes mouraient en deux à trois jours avec péritonite, péricardite et pleurésie fibrineuse. Dans le sang et les fausses membranes, l'examen bactériologique décelait le microbe en cultures pures.

3) *L'inoculation intra-intestinale* enfin, après laparotomie, donnait les résultats les plus significatifs : après huit jours les ani-

maux présentaient une cavité intestinale remplie de diarrhée liquide contenant le microbe; la muqueuse était gonflée, ecchymosée, ulcérée; les follicules clos étaient hypertrophiés ainsi que les ganglions mésentériques. On constatait aussi l'existence d'un catarrhe intense des glandes intestinales dans les régions atteintes, et, entre les tubes glandulaires, des foyers de bacilles infiltrés jusqu'à la tunique celluleuse.

Les semences prises au niveau de ces points donnaient des cultures pures du microbe inoculé. Le foie présentait deux ou trois foyers dans lesquels le parenchyme était devenu jaunâtre et où l'examen microscopique montrait les lésions de la nécrose de coagulation. Dans les capillaires adjacents, il y avait des microbes semblables aux précédents.

Une série d'expériences faites dans les mêmes conditions opératoires avec les bacilles trouvés communément dans les garde-robes de l'homme sain ne nous ont donné aucun des résultats signalés plus haut. Aussi, après ces expériences multipliées, nous nous crûmes autorisé à conclure : « La présence du bacille que nous décrivons dans les parois intestinales, les ganglions mésentériques et les organes profonds d'un homme ayant succombé à une poussée aiguë de dysenterie, sa constatation dans les selles de cinq dysentériques, son absence dans les garde-robes de l'homme sain, les lésions qu'il fait naître dans l'intestin et les viscères du cobaye plaident en faveur de sa spécificité. »

Depuis huit ans, différents travaux se sont succédé sur le même sujet; ont-ils modifié la question ? ont-ils infirmé ou confirmé nos recherches ? voilà ce que je désire examiner maintenant.

Abstraction faite des recherches de Normand sur l'anguillule stercorale (et que je ne cite que pour mémoire), on peut dire que les auteurs qui se sont occupés de cette question se sont divisés en deux camps :

Pour les uns, l'agent pathogène serait une *amibe ;*

Pour les autres, c'est parmi les bactéries qu'il en faudrait chercher la cause spécifique.

A) *Théorie de l'amibe.* — La dysenterie serait due à une amibe; c'est l'opinion que défendit Koch, après Lösch; celle que Kartulis développa ensuite en l'appuyant de nombreux mémoires : il prétendit avoir cultivé ses amibes à l'état de pureté dans une *infusion de paille* et à *l'air libre*, puis avoir provoqué la dysenterie chez les chats par l'inoculation rectale de ses cultures suivie de l'occlusion transitoire de l'anus.

Plusieurs observateurs, après eux, ont retrouvé ces amibes dans les déjections des dysentériques et ont conclu à la spécificité de ces parasites.

Kruse et Pasquale (*Zeitschrift für Hyg.*, XVI), dans un travail tout récent, se rangent à hypothèse d'une infection mixte par le coli-bacille et les amibes.

Devons-nous accepter ces conclusions comme décisives? Il nous suffit de reprendre les expériences mêmes de Kartulis pour nous convaincre du contraire.

Qu'est-ce que ces cultures pures obtenues à l'air libre ? les amibes récoltées ne pouvaient-elles pas provenir soit des poussières de l'air, soit de la paille qui servait à préparer le milieu de culture? (Vaillard.)

Quant à cette injection rectale suivie d'occlusion de l'anus, Schüberg (*Centralblatt f. Bakt.*, 1896) n'a-t-il pas prouvé que l'oblitération seule de l'anus suffisait à provoquer les lésions observées ?

D'autres objections encore peuvent être faites à la théorie amibienne. Un observateur dont la compétence ne peut être mise en doute, M. Laveran, a vu l'amibe manquer presque constamment dans les selles dysentériques et se rencontrer chez des sujets sains. Schuberg a trouvé fréquemment l'amibe de Kartulis dans les selles diarrhéiques des malades purgés par le sel de Carlsbad. On constate enfin la présence de ce parasite dans les

garde-robes de malades atteints des affections les plus différentes, la fièvre typhoïde, le choléra, etc.

Les arguments apportés en faveur de la spécificité des amibes ne constituent donc pas des preuves décisives. Depuis la publication de notre mémoire, diverses espèces bactériennes ont, du reste, été décrites par les auteurs qui nous ont suivis. Ogata, du Japon (*Centralb. Bl. f. Bakt.*, 1892), mentionne la présence d'un bacille qui, injecté dans le rectum des animaux, provoquerait des ulcérations de l'intestin avec selles muco-sanglantes et hémorrhagies. Maggiora (*Centralb. f. Bakt.*, 1892), Courtet et Loir (*Acad. de médecine*, 1885) admettent qu'il s'agit du coli-bacille ayant acquis une virulence spéciale.

Pour Zancarol, il faudrait mettre en cause le streptocoque; mais il est évident que celui-ci ne peut intervenir qu'à titre d'infection secondaire compliquant l'infection dysenterique primitive.

D'autres, enfin, parmi lesquels Bertrand et Baucher (*Gaz. hebd.*, 1853), Laveran (*Soc. biolog.*, 1893), pensent que la dysenterie serait produite par les microbes habituels des voies digestives ayant acquis une virulence exceptionnelle.

Celli, enfin (*Annali d'igiene sperimentale*, vol. 6, fascic. 2), dont l'opinion a d'autant plus de valeur qu'il est le premier à avoir cultivé les amibes, dans un long mémoire qu'il vient de consacrer à l'étude étiologique de la dysenterie, rejette absolument la spécificité de l'amibe de Kartulis. Il déclare qu'en faisant ingérer à des animaux carnivores soit des selles dysentériques en nature, soit le bacille que nous avons signalé et qu'il considère comme une variété spéciale, dysentérique du coli-bacille, soit encore la toxine isolée de ce dernier microbe, il arrive à produire une maladie qui, par son évolution, son anatomie pathologique et sa contagiosité constitue un type certain de dysenterie épidémique expérimentale.

Conclusion. — En résumé, la présence inconstante de l'amibe dans les selles dysentériques, son existence chez l'individu sain

ou dans les garde-robes d'individus frappés de maladies entièrement différentes, le manque de précision même des expériences rapportées, sont des motifs suffisants pour s'inscrire en faux contre l'origine amibienne de la dysenterie.

Au contraire, la constance des résultats obtenus depuis la publication de notre mémoire par divers auteurs; l'expérimentation, et la recherche directe dans les selles des malades atteints de dysenterie, me paraissent militer en faveur de la théorie bactérienne que nous avons mise au jour.

Les variantes que j'ai signalées ne portent que sur des détails d'interprétation : race spéciale de coli-bacille ou bacille spécial pour nous, un fait semble acquis, l'existence d'une bactérie, dont l'influence sur l'étiologie de la dysenterie est admise. Enfin, dans un travail tout récent, Kartulis, le père de la théorie amibienne, reconnaît que si la dysenterie d'Égypte est due à des amibes, la dysenterie d'autres pays est produite par un coli-bacille spécialement virulent.

Il m'est donc permis de constater, après huit années, que les observations qui se sont succédé et que je viens de passer en revue n'ont fait que confirmer les conclusions que nous avons posées dans notre travail.

Une pseudo-tuberculose mycosique.
(En collaboration avec MM. Dieulafoy et Widal.)

(Congrès de Berlin, 1890.)

Nous avons suivi l'évolution d'une pseudo-tuberculose d'origine mycosique sévissant sur les jeunes pigeons venus du Mâconnais ou d'Italie et vendus sur les marchés de Paris. Parmi ces animaux, il en est qui sont atteints d'une maladie de la bouche désignée vulgairement du nom de chancre. Les auteurs s'accordent à considérer cette lésion comme le produit de la diphtérie des pigeons, mais nous avons reconnu qu'à côté de ces tumeurs buccales, d'origine diphtérique, il existait d'autres tumeurs dues à la

végétation d'un champignon. Les animaux atteints de cette mycose présentent des lésions restant parfois localisées à la cavité buccale, mais qui, le plus souvent, se généralisent au poumon, au foie et plus rarement à l'œsophage, à l'intestin, aux reins. La lésion localisée au plancher buccal prend la forme d'un nodule blanchâtre d'apparence caséeuse, du volume d'un pois à celui d'une petite noisette. Dans le poumon elle affecte la forme de granulations tuberculeuses typiques représentées par des tubercules miliaires tantôt transparents, tantôt opaques, isolés, disséminés ou agglomérés en masses caséeuses, à la façon des tubercules de Laënnec. Ces tumeurs ne renferment pas de bacilles de la tuberculose, mais contiennent à leur centre un mycélium de champignon. Les cultures nous ont montré que ce champignon présentait tous les caractères de l'Aspergillus fumigatus.

En inoculant des spores de l'Aspergillus fumigatus ainsi cultivé à des pigeons, nous avons obtenu expérimentalement, suivant la voie d'inoculation et suivant la dose inoculée, une évolution plus ou moins rapide des différentes lésions tuberculeuses qui se développent spontanément chez ces animaux. L'inoculation pratiquée dans la veine axillaire du pigeon amène la mort en trois ou quatre jours. Les lésions tuberculeuses portent alors principalement sur le foie qui est farci de granulations miliaires, moins grosses qu'une tête d'épingle; le poumon ne contient que quelques granulations très petites et discrètes. Injectées dans la trachée, les spores tuent les animaux en un temps plus ou moins long, variant de dix à vingt jours, suivant la dose. Les lésions sont alors prédominantes dans le poumon où les tubercules agglomérés peuvent simuler des blocs d'infiltration pneumonique ou former des masses caséeuses. Les lésions histologiques qui sont de tous points comparables à celle de la tuberculose bacillaire sont particulièrement intéressantes à étudier dans les différentes formes de cette mycose. Sur une coupe du poumon, colorée par la méthode de Weigert, on voit une grande quantité de nodules tuberculeux entourés

à leur périphérie de cellules géantes. On peut suivre facilement l'évolution de ces nodules. Les plus jeunes sont formés par une agglomération de cellules leucocytiques autour d'un ou de plusieurs rameaux mycéliques. Les granulations plus anciennes présentent à leur centre un feutrage de mycélium dont les rameaux entrelacés se colorent mieux à la périphérie, au voisinage immédiat des cellules géantes. Dans certains cas, le tubercule est uniquement représenté par une très grande cellule à noyaux multiples, dont le protoplasma contient une ramification de mycélium, soit vivante et bien colorée, soit altérée dans sa structure, moniliforme, décolorée et comme en partie digérée par la phagocytose. Les rameaux mycéliques apparaissent parfois disséminés et espacés au milieu d'une grande masse de cellules dites embryonnaires. Quelques-uns de ces tubercules ont atteint l'évolution fibreuse ; le centre n'est plus représenté que par un protoplasma fibrillaire contenant de petits blocs bleuâtres, vestiges du champignon, ou même ne renfermant plus rien, comme si le tubercule avait détruit le parasite, preuve d'une guérison locale.

Autour de ces tubercules, l'infiltration leucocytique s'étend parfois jusque dans les alvéoles adjacents, constituant ainsi des blocs de pneumonie, sillonnés de vaisseaux à volume variable. Certains de ces vaisseaux sont remplis d'un coagulum de globules blancs, les autres sont dilatés et gorgés de globules rouges. Cette congestion sanguine pérituberculeuse est toujours très développée.

L'Aspergillus peut végéter dans les canaux bronchiques et pousser ses prolongements jusqu'à la surface de la plèvre, qu'il recouvre alors d'une couche de moisissure.

Nous avons pu saisir dans un cas un des modes étiologiques de la maladie. Chez un de nos pigeons mort de tuberculose mycélique spontanée, nous avons trouvé dans une bronche une graine alimentaire formant le centre de l'infiltration tuberculeuse du poumon. Ce corps étranger avait évidemment servi de véhicule aux spores de l'Aspergillus.

Il y a longtemps déjà que des moisissures ont été retrouvées dans les sacs aériens de certains animaux et surtout des oiseaux. Les premières observations, celles de A.-C. Mayer notamment, remontent au commencement de ce siècle.

Cet Aspergillus fumigatus possède des propriétés pathogènes, envers un grand nombre d'espèces animales. Chez un singe, auquel nous avions injecté quelques spores dans la trachée, nous avons retrouvé dans les bronches une végétation mycélique.

L'Aspergillus fumigatus étend jusqu'à l'espèce humaine ses propriétés pathogènes et le contact avec des animaux contaminés est susceptible de déterminer chez l'homme des pneumopathies particulières. Il existe à Paris une classe d'individus exerçant la profession de gaveurs de pigeons. Chez eux, il est de notion vulgaire que le gavage occasionne à la longue une maladie chronique du poumon. Nous avons pour notre compte observé trois gaveurs atteints d'une pneumopathie, dont l'évolution est celle de la tuberculose pulmonaire chronique. Elle est caractérisée par de l'essoufflement, de la toux, de l'expectoration purulente, de petites hémoptysies à répétition et parfois des manifestations pleurales. L'examen de la poitrine décèle des signes de bronchite et d'induration pulmonaire, en général localisée, se révélant par la faiblesse de la respiration et un peu de submatité. La température est relativement peu élevée, et cependant les malades pâlissent, maigrissent et passent par des périodes d'aggravation et d'amélioration. Chez l'un d'eux nous avons suivi ces alternatives pendant plus de deux ans. Dans aucun cas nous n'avons constaté la présence de bacilles de Koch dans les crachats. La similitude des symptômes présentés par ces trois hommes exerçant le même métier nous a fait rechercher si leur maladie ne relevait pas d'une même cause inhérente à leur profession.

Partant des faits cliniques, nous avons été amenés à étudier la pseudo-tuberculose de pigeons, dont nous avons retracé l'histoire. Les gaveurs attribuent leur maladie pulmonaire à leurs efforts

d'expiration constants. Pour pratiquer le gavage, ils emplissent leur bouche d'un mélange d'eau et de graines, puis, ouvrant le bec de l'animal, ils y appliquent leurs lèvres pour classer par expiration une partie du mélange. Chaque homme dans certains établissements peut gaver ainsi quelques milliers de pigeons par jour. Ce n'est pas à cette origine mécanique qu'il faut attribuer leurs pneumopathies, mais à l'Aspergillus puisé soit à la surface des graines dont ils s'emplissent la bouche, soit au contact direct de la tumeur buccale des pigeons.

La preuve absolue du diagnostic en pareille matière ne peut être fournie que par une autopsie, mais l'examen microscopique et l'inoculation des crachats de nos malades, nous ont fourni des résultats remarquables. A plusieurs reprises, mais non régulièrement, nous avons constaté dans l'expectoration sanguinolente la présence de petits filaments portant une ou deux ramifications que l'on pouvait considérer comme des fragments de mycélium. L'inoculation d'un crachat de malade à un pigeon a produit une fois une tuberculose mycosique due à l'Aspergillus fumigatus. D'autre part, chez un homme aujourd'hui en voie de guérison et qui rendait une expectoration muco-purulente teintée de sang, l'ensemencement des crachats sur des tubes de gélose mis à l'étuve a fourni la culture d'une colonie du même Aspergillus.

Ces faits sont à rapprocher de ceux où l'on a constaté chez l'homme la présence de l'Aspergillus fumigatus. Les maladies de l'oreille causées par le développement de ce champignon et signalées pour la première fois par Meyer en 1844 ont été depuis fréquemment observées. L'Aspergillus a été rencontré aussi dans les fosses nasales et sur la conjonctive. Mais les cas où l'on a pu le constater dans le poumon de l'homme intéressent plus particulièrement notre sujet. Puisque des pneumopathies aspergilleuses ont été parfois signalées chez l'homme, nous sommes en droit de soupçonner la même affection chez nos malades en raison des qualités de leur expectoration et de leur contact prolongé avec des animaux

ou avec des graines alimentaires contaminées par le même Aspergillus.

Notre but en présentant cette note n'a donc pas été d'étudier seulement une pseudo-tuberculose-mycosique intéressante au point de vue de l'anatomie pathologique; nous avons voulu aussi appeler l'attention des médecins et des hygiénistes sur une variété rare de pneumopathie frappant les individus adonnés à une certaine profession.

Depuis la publication de ce travail, des faits nombreux ont été signalés en France et à l'étranger au sujet de cette pneumopathie des gaveurs de pigeons. Le diagnostic de cette affection a été porté à diverses reprises, chez le vivant par M. Renon, M. le professeur Potain, MM. Gaucher et Sergent, le Dr Boyce, etc. L'Aspergillose a fait l'objet de travaux remarquables de M. Renon qui sont résumés dans son livre récent sur cette maladie.

1° *Étiologie de la pneumonie contagieuse des porcs.*

(*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 7 décembre 1887 et *Société de Biologie*, 24 décembre 1887.)

2° *Sur les propriétés biologiques et l'atténuation du virus de la pneumo-entérite des porcs.*

(*Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 27 février 1888.)

3° *La pneumo-entérite des porcs.*

(*Journal de l'Anatomie et de la Physiologie*, 1888, tome XXIV.)

(En collaboration avec M. le professeur Cornil.)

(*Comptes rendus*, 19 décembre 1887 et 27 février 1888. *Soc. de Biolog.*, 24 décembre 1887.) *Journal de l'Anatomie et de la Physiologie*, 1888.

Avant nos travaux sur ce sujet, l'existence de la pneumo-entérite des porcs n'avait pas été reconnue en France. Cette maladie était confondue avec le rouget. De graves épidémies dévastant les étables apparaissaient çà et là, à Gentilly, à Marseille, etc. Le

vaccin du rouget inoculé aux animaux ne les protégeait pas. La description du bacille du rouget, faite au laboratoire de M. Pasteur, était notablement différente de celle que donnaient les auteurs américains de la Swine-pest et du Hog-choléra. Nous avons reconnu que la maladie des porcs observée en France devait être divisée en maladie du rouget proprement dit et maladie de la pneumo-entérite (Hog-choléra des Américains).

Cette pneumo-entérite est une maladie épidémique, infectieuse, éminemment contagieuse par les voies respiratoires et digestives, et par l'inoculation, causée par une bactérie spéciale. Elle se caractérise anatomiquement par des lésions inflammatoires du poumon, des bronches et de l'intestin, par de la pneumonie et de l'entérite pseudo-membraneuse et ulcéreuse.

Après l'historique des travaux allemands et américains, nous avons donné la narration des épizooties que nous avions observées en France.

Au début de la maladie, les animaux sont fatigués et restent couchés; en même temps apparaissent la toux et la gêne respiratoire. La fièvre s'élève, l'appétit diminue et l'amaigrissement fait des progrès. La peau du ventre et du flanc présente souvent une teinte rougeâtre qui a fait confondre la maladie avec le rouget; la peau du cou offre des plaques noirâtres dues à l'accumulation de poussières et d'impuretés, au niveau desquelles les poils tombent ou s'arrachent facilement. Les animaux sont couchés, silencieux, et ne poussent des grognements plaintifs que lorsqu'on les déplace. Dès le début, on observe de la diarrhée muqueuse, blanchâtre, fétide, qui tantôt persiste jusqu'à la fin de la maladie, tantôt est remplacée par de la constipation. La durée totale de l'affection varie de 20 à 30 jours. Elle se distingue du rouget par sa lenteur, par la prédominance des symptômes pulmonaires et par les caractères des micro-organismes qui la causent. Tous les animaux sont malades, mais quelques-uns ne meurent pas et contractent dès lors l'immunité.

A l'autopsie, on trouve, dans les deux poumons, des noyaux de broncho-pneumonie et des ulcérations du gros intestin. Les ensemencements faits avec le sang et la rate ont été stériles, fertiles avec le suc du poumon et du foie. La culture ne liquéfie pas la gélatine. Elle donne sur la surface une tache transparente, tantôt épaisse et ramassée et tantôt étalée. Lorsque les colonies sont clairsemées, elles prennent une apparence très élégante, rappelant un ouvrage de ciselure formé de cercles concentriques reliés par de fines dentelles. Sur l'agar, tache laiteuse bordée d'une dentelle; dans le bouillon, pas de caractères particuliers; sur la pomme de terre, culture abondante de couleur grise. Toutes ces cultures contiennent à l'état de pureté le même microbe. C'est une petite bactérie ovale, ou un bâtonnet terminé par des extrémités ovalaires. Elle mesure 1μ à 2μ de longueur, sur 0μ,3 à 0μ,4 de diamètre. Elle est mobile, aérobie et facultativement anaérobie.

Nous avons inoculé avec nos cultures des porcs, des lapins, des cobayes, des souris, des pigeons.

Un porc reçoit dans le poumon droit un quart de centimètre cube d'une culture récente dans le bouillon. Le lendemain l'animal paraît manifestement malade, il mange peu, reste couché, la température marque 40°. Les jours suivants, l'animal est pris de diarrhée, il maigrit et la respiration est plus rapide que normalement. Au point d'inoculation, on entend dans le poumon des râles crépitants fins et sous-crépitants qui n'existent pas du côté opposé. La peau se recouvre de plaques noires dues à des impuretés. L'animal succombe le 28 juillet. A l'autopsie, le poumon droit est atteint de broncho-pneumonie généralisée. Le poumon gauche présente quelques lobules hépatisés. Les reins montrent une néphrite intense. L'urine est albumineuse.

Le gros intestin est parsemé d'ulcérations et de tumeurs solides saillantes à la surface de la muqueuse et colorées en noir, variant du volume d'une petite noix à une lentille. La plupart des

glanglions lymphatiques sont tuméfiés. Dans le suc obtenu par le raclage du poumon, des ganglions, des tumeurs intestinales, du foie, de la rate, des reins, dans l'urine, la bile et le sang, on trouve à l'état de pureté le microbe inoculé. Il se montre en abondance dans les matières fécales. Un second porc inoculé mourut également avec de la pneumonie et des ulcérations intestinales.

Les mêmes cultures tuent en peu de jours les lapins, les cobayes, les souris. Dans le sang des souris, le microbe pullule abondamment. Il y prend des dimensions un peu plus grandes et montre un espace clair à son centre, quand il est coloré avec le bleu de méthylène. Il se voit dans le plasma sanguin et dans les globules blancs où l'on découvre parfois cinq ou six bâtonnets ou même plus, agglomérés dans une cellule lymphatique.

Nous avons étudié les *propriétés biologiques* du micro-organisme isolé dans le virus des porcs de Gentilly. Il se cultive à la température de 18° à 45° sans produire de *spores*. Ces cultures, maintenues longtemps à la température de 30°, meurent lorsqu'elles sont chauffées pendant un quart d'heure à la température de 58°.

La *dessiccation* ne détruit que très difficilement ce virus. Deux gouttes de culture étalées dans un tube de verre stérilisé, desséchées rapidement et maintenues à 20° pendant quinze jours, sont encore fertiles lorsqu'on les sème dans un milieu nutritif. La *congélation* des cultures ne les tue pas.

Le microbe se cultive et se reproduit très facilement dans l'*eau stérilisée*, où il vit pendant plus de quinze jours.

Nous avons étudié l'action de divers antiseptiques sur ce microbe.

Pour obtenir une *atténuation* du virus de Gentilly, nous avons fait agir simultanément l'air et la chaleur. Nous avons choisi une température qui surpassât un peu celle de son développement normal. Nous cherchions à obtenir des modifications lentes pour qu'elles fussent durables. Nous avons pris la température de 43°, en faisant des réensemencements fréquents des cultures.

Au bout de 30 jours de chauffage constant, les cultures paraissent n'avoir perdu aucune de leurs qualités virulentes ; elles offrent seulement cette particularité de donner plus de matière colorante sur la pomme de terre ensemencée sur des milieux favorables laissés à l'étuve, elles donnent des cultures filles qui tuent en quelques jours les cobayes et les lapins. Les animaux meurent avec une infiltration de sang et de fibrine au lieu d'inoculation, des noyaux de broncho-pneumonie, des plaques fibrineuses sur le foie et la rate, une diarrhée abondante et des lésions rénales. Le sang et l'urine contiennent beaucoup de microbes. Il en est de même après 54 jours de chauffage.

Après 74 jours, le virus est notablement modifié. Les cultures se développent avec les mêmes caractères morphologiques, mais elles ne tuent pas toujours les lapins. Il apparaît, au point d'inoculation, au bout de 2 ou 3 jours, une tuméfaction accompagnée de rougeur ; la peau se perfore, laisse échapper un magma caséeux et la plaie se cicatrise. Quelquefois, cependant, les animaux finissent par succomber avec une infection liée à la présence du micro-organisme dans le sang.

Au bout de 90 jours de chauffage, l'atténuation est suffisante pour que le virus ne tue plus les cobayes et ne leur donne qu'un abcès sous-cutané. Les lapins ne présentent pas toujours cette lésion locale. Les cultures filles de ce virus se développent très bien et se transmettent les unes aux autres leurs qualités. Avec ce virus atténué, il est facile de donner aux cobayes et aux lapins l'immunité contre le microbe virulent.

Nous avons ainsi réussi à rendre réfractaires à cette maladie les cobayes et les lapins. Nous avons appliqué cette méthode de vaccination à quatre porcs. Au mois de janvier 1888, ces animaux ont reçu, en injections sous-cutanées, trois seringues de Pravaz d'une culture, dans du bouillon, du virus de 90 jours. Dix jours plus tard, ils reçurent une même dose de virus de 54 jours, puis du virus de 12 jours, enfin du virus virulent. Après chaque injection,

les porcs semblaient malades pendant quelques jours, puis recouvraient la santé.

Nous avons nourri ces animaux ainsi que des porcs témoins avec un litre chaque jour, d'une culture virulente mêlée à leur nourriture. Au bout de trois semaines, les témoins étaient morts. Leurs intestins ont été donnés en pâture aux animaux vaccinés.

Le deuxième et le troisième mois, deux des animaux sur quatre présentèrent la forme intestinale de la pneumo-entérite et succombèrent. Les deux autres ont survécu.

Un an après nos premiers travaux, dans une longue étude parue dans le *Journal de l'Anatomie*, nous avons repris cette question de la pneumo-entérite des porcs, en synthétisant nos travaux personnels avec les publications de nos devanciers et des auteurs qui ont écrit à la même époque sur le sujet.

Après une définition qui, croyons-nous, est assez compréhensive pour embrasser tous les éléments capitaux de la maladie, nous avons abordé le travail ardu de la critique historique. Confondue avec le rouget, et avec bien d'autres affections du porc, tour à tour désignée sous des appellations différentes, suivant les pays, suivant les épidémies, la pneumo-entérite n'est sortie de ce chaos que le jour où l'on a isolé son agent spécifique. Ce bacille est d'abord isolé par Detmers en 1878. Il est retrouvé par nous à Gentilly et à Marseille en 1887, puis décrit à nouveau par Billiugs, en 1888, et enfin par Rietsch, Joubert et Martinaud.

Nous rappelons alors les principaux épisodes de l'épidémie de Gentilly, les lésions trouvées à l'autopsie, les caractères du microbe isolé.

Puis nous traçons longuement l'histoire de l'épidémie de Marseille, insistant sur les détails histologiques des lésions rencontrées. La présence du bacille sur les coupes des viscères, les altérations macroscopiques de l'intestin ont été spécialement reproduites sur des planches en couleur, ce qui permet de se rendre compte rapidement de l'aspect des lésions, et peut aider à les reconnaître.

L'étude que nous avons poursuivie du microbe isolé dans l'épidémie de Marseille nous a amenés à l'identifier avec le bacille de Gentilly, au moins en ce qui concerne les principaux caractères. Les dissemblances ne sont que des détails dus à l'atténuation de virulence ou au changement de milieux.

La description symptomatique, l'évaluation de la durée de l'incubation, les éléments du diagnostic différentiel, surtout avec le rouget, éléments cliniques et expérimentaux, ont fait l'objet des derniers chapitres.

Comme conclusion pratique à nos recherches, nous avons pu donner quelques conseils de prophylaxie, basés sur la connaissance du siège de l'agent contagieux, de son mode de transmission, de sa résistance aux liquides désinfectants, excepté celui dont nous avons donné la formule.

Note sur la pneumonie infectieuse des chevaux.

(En collaboration avec M. Delamotte.)

(*Société anatomique*, juillet 1888.)

Cette pneumonie sévit à l'état épidémique sur les jeunes chevaux. Les animaux qui résistent à une première atteinte contractent l'immunité. Dans l'armée française, le chiffre des pertes annuelles s'élève à 600000 francs. En faisant, au début de la maladie, des ponctions à l'aide d'un trocart stérilisé dans le poumon des chevaux, nous avons retiré à l'état de culture pure un microbe en chaînettes doué d'une virulence extrême qui faisait périr en peu d'heures les lapins inoculés. Le caractère anatomique de la maladie produite était spécifié surtout par l'extrême dissolubilité du sang qui s'échappait de la bouche et du nez des lapins même avant leur mort.

Sur l'action des injections sous-cutanées d'essence de térébenthine.
(En collaboration avec M. René Marie.)

(*Société médicale des hôpitaux*, 1892, page 376.)

C'est à la suite du travail de Fochier (de Lyon), sur l'heureux effet du traitement de la pneumonie, par les injections sous-cutanées d'essence de térébenthine, provoquant ainsi des abcès *dits de fixation*, et des observations de MM. Lépine, Gingeot, etc., où la guérison était survenue à la suite de ce traitement, que j'ai entrepris avec le concours de M. R. Marie des recherches cliniques et expérimentales sur cette méthode thérapeutique.

Les observations cliniques ont trait à six cas de pneumonie grave des vieillards et à un cas de phlébite du membre inférieur avec embolies et infections pulmonaires. Les injections furent de 4 cc. (2 cc. à chaque membre). La numération des globules blancs du sang fut pratiquée avant et après les injections. Tous les malades moururent sans avoir présenté d'amélioration notable de l'état général. Le nombre des globules blancs du sang s'est très peu modifié après les injections.

Les recherches expérimentales ont été faites sur trois séries de lapins : lapins sains, lapins infectés par le pneumocoque, lapins infectés par le streptocoque. Dans ces dernières séries on avait constitué des animaux témoins, lapins infectés par le microbe mais non traités par l'essence de térébenthine.

Chez le lapin sain, l'injection de 1 cc. d'essence produisit toujours une élévation notable de la température (41°,5 à 42°) et une diminution de leucocytes du sang. L'animal guérit. A la dose de 2 cc. les effets furent de même nature, mais la mort survint, par cachexie, vers le dixième jour.

Chez les lapins infectés par le pneumocoque la dose d'essence de térébenthine injectée varia entre 1/4 et 1 cc. Ils présentèrent tous une élévation de température plus considérable que les animaux témoins et moururent avant eux.

Mêmes résultats pour les lapins infectés par le streptocoque.

En résumé, je n'ai jamais pu constater de bénéfice attribuable à la méthode thérapeutique des injections sous-cutanées d'essence de térébenthine. Elles m'ont paru comporter plus d'inconvénients que d'avantages.

L'hyperleucocytose que l'on voit survenir dans ces maladies lorsqu'elles s'acheminent normalement vers la guérison a fait défaut dans toutes les expériences que j'avais tentées.

La tuberculose zoogléique.

(*Annales de l'Institut Pasteur*, mars 1887, p. 97.)

Nous avons déterminé chez le cobaye des lésions analogues à celles décrites par Malassez et Vignal sous le nom de tuberculose zoogléique et par Eberth sous celui de pseudo-tuberculose, en introduisant dans le péritoine de cet animal des fragments d'ouate sur lesquels M. le professeur Terrier avait fait passer une centaine de litres d'air puisé dans des salles d'inhalation d'une station thermale visitée par des phtisiques.

Au point de vue histologique, les granulations rencontrées à l'autopsie des animaux étaient formées par des infiltrations lymphoïdes accompagnées de dégénérescence vitreuse des éléments.

Au centre des néoplasies jeunes existait une accumulation microbienne, amas de fins microbes plongés dans une gangue unissante, qui avait été la cause de cette nécrose de coagulation et de la réaction inflammatoire. Le bacille de Koch était toujours absent.

En rapprochant notre constatation des faits rapportés par MM. Malassez et Vignal, que nous rappelons en détail à cette occasion, il est impossible de ne pas penser qu'il s'agit ici de la même affection. La première observation de tuberculose zoogléique avait trait à l'inoculation d'un nodule sous-cutané prélevé chez un enfant déclaré mort de méningite tuberculeuse. On n'oublie pas que dans le cas actuel, c'est dans l'air respiré par les phtisiques

qu'a été puisé le germe infectieux. Nos connaissances sur la tuberculose zoogléique sont jusqu'ici limitées à la pathologie expérimentale ou à celle des animaux; il y avait à rechercher cette affection chez l'homme. Nous avons contribué à ouvrir la voie des recherches dans cet ordre d'idées.

Deux planches accompagnent le texte de notre mémoire, l'une représentant une granulation jeune de tuberculose zoogléique dans le foie d'un cobaye, l'autre une granulation lobulaire dans un poumon de poule.

Note sur le bouton du Nil.

(*Annales de l'Institut Pasteur*, 1887, tome I, p. 476.)

Nous avons eu l'occasion d'étudier, au point de vue bactériologique, un exemple de cette affection commune en Afrique et en Asie, qui, suivant les contrées, porte les noms de bouton d'Orient, d'Alep, de Biskra, herpès du Nil, etc.

La clinique avait déjà rangé cette affection parmi les maladies contagieuses et inoculables. M. Duclaux avait décrit un microbe qu'ilconsidérait comme spécifique. Mais, de leur côté MM. Depéret et Boinet incriminaient divers bacilles et microcoques différents du micro-organisme de Duclaux. La note que nous avons présentée à la Société anatomique et publiée dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, travail de critique et d'expérimentation, a pu donner, de la spécificité du coccus de Duclaux, des preuves indiscutables, puisque nous avons pu reproduire artificiellement, soit chez l'homme, soit sur les animaux, la lésion avec les milieux de culture.

Avec les précautions antiseptiques d'usage, nous avons aspiré au centre d'un bouton non encore ulcéré du pus et du sang destinés à l'analyse bactériologique. Nous avons pratiqué des ensemencements sur les différents milieux, et conservé les cultures à la température de la chambre entre 18° et 22°.

Nous avons assisté au développement de ces cultures, que

nous avons décrit dans tous ses détails. A l'examen microscopique, il s'agissait d'un coccus, se présentant sous forme de points isolés, de diplocoques ou d'amas zoogléiques. En tenant compte de la teinte jaune des cultures, on pourrait confondre le microbe avec le staphylocoque doré, mais nous nous sommes précisément astreint à bien montrer les différences qui séparent ces deux microbes et en font des espèces tout à fait spéciales.

Avec une épingle trempée dans une de ces cultures, et séchée, nous avons eu la bonne fortune de pouvoir reproduire chez l'homme, à deux reprises, une lésion expérimentale qui avait tous les caractères du bouton du Nil spontané.

Enfin nous nous sommes livré, sur le lapin et le cobaye, à des recherches expérimentales qui ont confirmé nos résultats précédents. Nous avons pratiqué des inoculations intra-veineuses et des inoculations sous-cutanées. Les effets sont variables suivant la voie de pénétration du virus. Les cobayes nous ont paru plus résistants que les lapins.

Suivant la dose de culture inoculée, nos animaux mouraient d'une façon rapide, en vingt-quatre heures, ou bien ils contractaient une maladie chronique et présentaient bientôt des lésions cutanées analogues à celles que l'on rencontre chez l'homme.

Nos constatations et nos expériences tendent à faire admettre la spécificité du microbe de M. Duclaux; c'était là un point qui, jusqu'alors, n'avait pas encore été éclairci.

L'épidémie cholérique de Constantinople en 1893.

(*Semaine médicale*, 27 janvier 1894.)

Ce rapport fut écrit au retour de la mission que m'avait confiée M. Pasteur auprès du Sultan Abdul-Hamid pendant l'épidémie cholérique de 1893.

Je commence par un court historique des diverses épidémies cholériques qui ont ravagé la ville depuis 1831. J'étudie ensuite

les conditions générales d'hygiène de Constantinople et je fais la description de la marche de l'épidémie actuelle.

Arrivé à Constantinople le 26 septembre, j'obtins par mesure exceptionnelle l'autorisation de faire dès le lendemain l'autopsie d'un soldat musulman qui avait été atteint d'une entérite suspecte. La culture du liquide intestinal fournit en abondance des colonies du bacille-virgule. Les caractères du vibrion le placent à côté des autres bacilles-virgules isolés dans un certain nombre d'épidémies cholériques, et qui eux-mêmes, comme on le sait, présentent quelques différences individuelles.

Celui-ci, cultivé sur gélatine, est recourbé, petit, trapu, épais, à extrémités amincies et ressemble au vibrion typique rapporté de l'Inde par Koch. Il a aussi des analogies étroites avec les vibrions trouvés dans les épidémies de Hambourg (1892) et de Nantes (1893). Il se distingue des vibrions minces et allongés dont les prototypes sont les bacilles-virgule trouvés à Massaouah et à Paris (1892). Sur gélatine, il donne de belles spirales. Dans le bouillon et les solutions aqueuses peptonisées, il se développe en fournissant une pellicule superficielle, comme on l'observe dans certaines variétés de bacilles-virgule.

Il est muni d'un seul cil vibratile attaché, non à la partie médiane, mais à l'angle latéral d'une de ses extrémités. La plupart des bacilles-virgule ont un seul cil vibratile, tels ceux qui ont été trouvés dans l'Inde par Koch, à Hambourg (1892), à Paris (1892), à Saïgon (1892). On sait que certains autres bacilles-virgule présentent quatre cils à leurs extrémités (Massaouah, Calcutta, Paris, 1884). La culture sur gélatine, sur plaques et en piqûres est tout à fait semblable à celle qui a été décrite par Koch (Inde), c'est-à-dire qu'elle est un peu moins liquéfiante que celle des bacilles-virgule à quatre cils. Je n'insiste pas sur les caractères de la culture sur milieu de gélose, de pomme de terre, de bouillon : ils n'offrent aucune particularité à signaler. Comme d'habitude, ce microbe coagule le lait. La réaction rosée, indo-nitreuse

obtenue par l'adjonction d'acide sulfurique est très faible. La réaction de Legal-Weyl donne une belle réaction d'un bleu verdâtre qui persiste pendant quelques heures.

La virulence de ce bacille-virgule a été étudiée chez le pigeon et chez le cobaye. Une demi-culture sur gélose développée pendant vingt heures à 37° et inoculée avec 2 cc. d'eau stérilisée dans le muscle pectoral d'un pigeon a fait périr l'animal en vingt-deux heures.

L'inoculation intrapéritonéale de deux tiers, une moitié, un quart de culture sur gélose développée à l'étuve pendant vingt heures fait périr un cobaye adulte. Si la dose injectée ne représente qu'un huitième et un seizième de culture sur gélose, l'animal résiste.

En ville, les conditions de la lutte contre l'épidémie étaient très imparfaites. Il n'y avait pas de stations de désinfection, pas d'étuves, pas de personnel exercé à la pratique de la désinfection, pas de renseignements suffisamment complets sur les cas suspects; aussi les cas de mort par choléra étaient-ils les seuls bien connus.

Dès la fin du mois d'août, un iradé impérial avait interdit la vente des pastèques, melons et de quelques autres fruits indigestes. Il avait surtout institué l'usage de la quarantaine terrestre telle qu'elle se pratique en Orient. Aussitôt qu'un cas de choléra était signalé, la police entourait la maison d'un cordon sanitaire, ne laissait entrer ni sortir personne. Même au début, les médecins qui avaient donné leurs soins aux malades étaient conservés prisonniers avec le reste de la famille pendant une dizaine de jours et quelquefois davantage. Un peu plus tard, les médecins de la ville purent circuler librement dans les maisons cholériques, à la condition de se soumettre aux mesures de désinfection. Les internés sanitaires étaient nourris aux frais de l'État.

En ville un petit nombre d'habitants et quelques établissements

et chantiers prenaient, sur les conseils de leur médecin particulier, les précautions nécessaires. Mais ces mesures n'étaient pas généralisées. La faible extension du choléra pendant les mois de septembre et d'octobre ne provoquait pas la crainte qui, seule, engendre chez le public les précautions salutaires.

Je demandai à mon arrivée que les mesures de quarantaine terrestre fussent levées. Je ne méconnaissais pas la valeur de cet argument que, dans un pays où les réservoirs et les conduites d'eau sont si faciles à contaminer, il y avait un intérêt capital à empêcher le transport dans la ville de linges souillés, l'allée et la venue de personnes qui ont été en contact avec les cholériques, soumises aux mêmes conditions que lui et qui sont suspectes à juste titre d'infection cholérique. Je pensais cependant, après avoir pointé sur la carte de la ville les cas de choléra, que la maladie avait un trop grand nombre de foyers, les uns connus, les autres cachés, pour que nous pussions les atteindre tous, et je faisais valoir la crainte que l'installation de cordons sanitaires ne provoquât précisément la dissimulation de la présence de foyers que nous avions tant d'intérêt à connaître.

En raison des avantages qu'ils offraient, le gouvernement impérial maintint l'institution des cordons sanitaires, non pas tels qu'ils avaient existé dans les temps anciens, mais tels qu'on pouvait les obtenir de nos jours, complétés et perfectionnés par l'adjonction des mesures locales de désinfection.

Les mesures dont je proposai l'adoption eurent deux objets : les unes visaient les perfectionnements à apporter aux services d'hygiène générale de la ville, les autres avaient plus particulièrement pour but la lutte contre l'épidémie actuelle.

Je demandai pour l'avenir la création d'un Conseil supérieur d'hygiène analogue à notre Comité consultatif, la mise en œuvre de travaux de longue haleine, tels que la construction et la réfection des égouts de la ville, la création de bassins de sable pour filtrer l'eau des bends, l'installation de filtres en porcelaine aux

fontaines des casernes et des monuments publics, partout où l'eau serait suspecte et la pression suffisante. J'indiquai que Constantinople n'aurait de l'eau parfaite que le jour où elle voudrait la prendre au pied des Balkans.

Pour la lutte contre l'épidémie, j'obtins la création à la préfecture de la ville d'un bureau central d'hygiène où viendraient se concentrer chaque jour tous les renseignements touchant l'épidémie et d'où partiraient tous les ordres et les communications donnés, d'une part au service technique de désinfection, et d'autre part à la population elle-même.

Pour assurer le service de renseignement à la préfecture, je demandai que le nombre des médecins de la municipalité fût accru de telle sorte que, dans les quartiers où le choléra était signalé, une visite médicale fût faite chaque jour dans les maisons pauvres. Cette visite avait pour but de prendre des renseignements sur l'état sanitaire de la maison, de connaître l'apparition de tout cas suspect, de donner aux habitants des conseils médicaux visant la nécessité de ne boire que de l'eau bouillie et de veiller à la cuisson des aliments, etc. Ces médecins devaient eux-mêmes distribuer des doses de benzoate de bismuth dans les cas où il leur serait signalé le moindre trouble intestinal. Ils acquéraient par ces visites les moyens de fournir au bureau d'hygiène les renseignements les plus rapides et les plus précis sur l'épidémie. Un iradé impérial obligeait les pharmaciens eux-mêmes à signaler à la préfecture de la ville les cas suspects sur le vu d'une ordonnance médicale.

Ainsi auraient pu être obtenus rapidement la connaissance, l'isolement et la désinfection des foyers.

Dès qu'un cas de choléra était signalé, que le malade fût envoyé à l'hôpital ou soigné à domicile, seuls, le médecin et les personnes chargés de lui donner des soins étaient admis auprès de lui. Malade et entourage recevaient l'aide et les conseils médicaux : cuisson de l'eau potable et des aliments, désinfection

des mains, des vêtements, des vases souillés à l'aide d'antiseptiques laissés à leur disposition.

Au début, le service de la désinfection publique était tout à fait rudimentaire. Il n'existait pas de stations centrales munies d'étuves, pas de voitures pour le transport des linges contaminés, pas d'équipes de désinfecteurs suffisamment nombreuses et exercées pour pratiquer, dès l'apparition d'un nouveau cas, la désinfection d'une manière rapide et efficace. Aussi, malgré l'activité et le dévouement des services de la préfecture, un laps de temps parfois assez long s'écoulait entre la connaissance d'un cas cholérique et le moment de la désinfection, et celle-ci n'était pas toujours assez parfaite pour mettre à l'abri de tout contage ultérieur, comme en témoignaient les cas nouveaux qui se succédaient souvent dans la même maison, dans le même bâtiment de guerre. Dans les locaux contaminés, les médecins de la municipalité s'employaient avec le plus grand zèle à pratiquer la désinfection, mais leur matériel et leur instruction technique n'étaient pas entièrement suffisants.

J'obtins la construction, dans les faubourgs de Scutari, Stamboul et Péra, de trois stations de désinfection analogues à celles de la rue des Récollets, à Paris. Chacune d'elles devait être munie d'étuves à vapeur sous pression, de pulvérisateurs, de voitures faciles à désinfecter pour le transport des objets avant et après le passage à l'étuve. Une équipe de désinfecteurs composée de trente pompiers fut créée pendant le cours de l'épidémie. L'instruction théorique et pratique de ces soldats a été confiée à M. Mondragon, contrôleur du service de désinfection municipale de Paris.

Enfin une mesure essentielle, qui était l'objet de recommandations incessantes faites à la population par la voie de la presse, par le médecin de la municipalité, etc., prescrivait de ne faire usage pour l'alimentation et les besoins de la vie que d'eau bouillie.

L'épidémie cholérique de Lisbonne.

(*Semaine médicale*, juin 1894, et *Congrès de Budapest*, 1894.)

Une épidémie de diarrhée cholériforme qui éclate assez brusquement dans une ville, frappant en peu de temps un grand nombre d'individus, se transmettant par contagion, se traduisant par des vomissements, de la diarrhée riziforme, des crampes, de la cyanose et de l'algidité et ne tuant à peu près personne, soulève un des problèmes les plus curieux de l'histoire du choléra.

Pendant les derniers mois de l'année 1893, on avait observé à Lisbonne des cas rares d'une maladie que l'on désignait sous le nom de *gastro-entérite*, et qui était caractérisée par des vomissements, de la diarrhée et par une évolution rapide et favorable. Au mois d'avril 1894, à la suite de pluies torrentielles, l'épidémie éclate brusquement avec une grande violence, atteignant en quelques semaines plusieurs milliers d'individus qui présentent tout le cortège symptomatique du choléra indien, avec cette différence essentielle que la mortalité est à peu près nulle, et que parmi tant de victimes *un seul cas de mort* est imputable à ce singulier choléra. La maladie éclate en pleine santé par un trouble subit, des vertiges, de la faiblesse musculaire, des douleurs de tête et un malaise abdominal. Bientôt surviennent des vomissements et une diarrhée abondante, muqueuse et parfois riziforme ; les yeux s'excavent, la voix se casse, la langue se sèche et les malades sont tourmentés par une soif ardente. Les crampes, l'algidité, la cyanose de la face se montrent fréquemment. Quelques heures suffisent pour l'apparition de tous ces symptômes chez un malade qui était auparavant en bonne santé. Les malades, obligés de se mettre au lit, voient les symptômes graves diminuer rapidement ; une réaction douce se produit. Les vomissements et la diarrhée persistent quelque temps. Au bout de trois ou quatre jours, rarement cinq ou six, les patients peuvent retourner à leurs occupa-

tions, ne conservant de leur attaque cholériforme qu'un peu de faiblesse.

L'épidémie revêt ce caractère de contagiosité qui appartient au vrai choléra ; des blanchisseuses sont contaminées par des linges souillés.

Un de mes élèves, M. Camara Pestana, m'a envoyé des cultures du bacille-virgule qu'il avait isolé chez les cholériques de Lisbonne.

Les préparations microscopiques faites directement avec les déjections montraient ce bacille-virgule à l'état de pureté ou associé à d'autres microbes intestinaux parmi lesquels le coli-bacille et le bacillus subtilis.

Étudié au microscope, ce bacille a sensiblement les dimensions du bacille de Koch ; il est incurvé comme une virgule ou comme un S ; il est mobile, muni d'un cil à ses extrémités. Comme le bacille de Koch, il se développe sur gélose, il acidifie le lait et le coagule. Les caractères qui permettent de le distinguer du bacille-virgule asiatique portent sur : 1° la forme ; 2° le développement sur la gélatine ; 3° le défaut de production des nitrites aux dépens de la peptone : 4° les résultats des inoculations aux animaux.

1° La forme, pour incurvée qu'elle soit, n'est pas celle du bacille de Koch. Plus que le microbe indien, le bacille-virgule de Lisbonne ressemble à un croissant dont les deux extrémités sont effilées et la partie centrale épaissie ;

2° Comparées aux cultures du bacille de Koch, les colonies du bacille portugais sur plaques de gélatine ont des contours plus réguliers. Dans les piqûres sur tubes, la liquéfaction de la gélatine est plus rapide à la surface et moins dans la profondeur. C'est pour cette raison qu'on ne voit pas, avec le bacille portugais, se produire la bulle d'air au siège primitif de la piqûre sur tube de gélatine ;

3° L'addition d'acide sulfurique à une culture dans l'eau peptonisée du bacille portugais ne provoque pas l'apparition du rouge cholérique, comme elle le fait avec le bacille asiatique ;

4° Contrairement à ce qui se passe avec le bacille indien, l'inoculation d'une émulsion de culture jeune sur gélose du bacille portugais pratiquée dans le sang d'un lapin, dans le muscle pectoral du pigeon, dans le péritoine du cobaye, n'entraîne pas la mort des animaux.

Quelle place convient-il donc d'accorder à ce bacille portugais parmi les autres bacilles-virgule connus dans la science? D'après ses caractères, il se place à côté de ce bacille-virgule observé par Finkler et Prior dans l'épidémie de choléra nostras qu'ils ont décrite en 1884.

Nous savons aujourd'hui que le nom de choléra comprend des types que la symptomatologie clinique confond, mais que l'épidémiologie sépare. Toute l'explication réside dans ce fait, qu'arrivées dans l'intestin, certaines races de bacilles-virgule sont plus capables que d'autres d'y pulluler abondamment. C'est à cette propriété que le choléra indien doit son caractère dominant de propagation et d'extensivité. A côté du type indien, d'autres variétés de bacilles-virgule presque identiques à la première, — puisque, comme l'a montré Metchnikoff, elles sont capables de se transformer les unes dans les autres, — représentent le substratum bactériologique d'épidémies de nature manifestement cholérique. Ce type de choléra est donc caractérisé, d'une part par la mortalité des sujets atteints, laquelle dépasse 50 p. 100, et d'autre part par la présence dans les déjections de bacilles-virgule présentant tous certains caractères essentiels.

Personne ne confond avec ce choléra contagieux et extensif les accidents de diarrhées cholériformes qui, à certaines saisons, frappent des individus assez gravement pour les tuer. Il n'y a pas eu chez ces derniers malades de bacilles-virgule dans les déjections et, par conséquent, la contagion de la maladie et son expansion épidémique font défaut.

Reste une troisième forme d'accidents cholériques qui a sévi depuis longtemps en Europe et qui a été vue par Sydenham. On s'est

efforcé récemment de nier l'existence de ce choléra nostras sous prétexte qu'il n'était ni contagieux, ni transmissible, ni provoqué par le développement dans l'intestin du bacille-virgule. L'épidémie observée par Finkler, celle plus récente et plus curieuse de Lisbonne qui ont présenté l'une et l'autre, quoique à un degré atténué, la symptomatologie et la contagion du choléra et qui ont été provoquées l'une et l'autre par le développement dans la cavité intestinale d'un bacille-virgule voisin du bacille indien, montrent que le choléra nostras existe, qu'il a une existence autonome, une marche, une gravité et une évolution propres et qu'il ne doit-être confondu ni avec le choléra asiatique ni avec le groupe non spécifique des diarrhées cholériformes.

En poursuivant mes recherches sur le vibrion de Lisbonne, je suis arrivé, quelques mois après mon premier travail, aux résultats suivants :

Le vibrion de Lisbonne, lorsqu'il est affaibli, ne tue plus les cobayes par inoculation intrapéritonéale ; il ne donne plus d'indol dans les cultures d'eau peptonisée ; il ne donne aussi aucune trace de la réaction du rouge de choléra. Sa forme, sa manière de liquéfier la gélatine le rapprochent beaucoup du bacille-virgule de Finkler-Prior.

Après des passages successifs dans le péritoine des animaux, le vibrion de Lisbonne récupère sa virulence; il donne bientôt dans la culture d'eau peptonisée les réactions de l'indol et du rouge de choléra; sa forme même se modifie, il devient plus mince, plus allongé et présente alors les caractères les plus typiques du vibrion de l'Inde. Une émulsion d'un centimètre de culture en strie sur gélose vieille de dix-huit heures, injectée dans le péritoine d'un cobaye, le tue en huit heures avec les phénomènes cliniques et anatomo-pathologiques de la péritonite cholérique. Cette dose mortelle est sans effet si on l'inocule dans le péritoine d'un cobaye vacciné contre le vrai choléra; elle reste

inoffensive aussi si on l'additionne de deux gouttes de sérum préservatif de Pfeiffer, c'est-à-dire du sérum de cobaye hypervacciné. En un mot, ce microbe a perdu ses caractères atypiques pour se confondre avec le vibrion de l'Inde, dont il ne paraît être qu'un type dégénéré. Cependant un fait le sépare encore de ce microbe asiatique : la faible stabilité de ses propriétés caractéristiques.

Aussi facilement qu'il l'acquiert, il perd sa virulence et, avec elle, diminue, puis disparaît le pouvoir de faire dans l'eau peptonisée l'indol et les nitrites. Beaucoup moins que le bacille du vrai choléra, il résiste à la dessiccation. Il paraît, en somme, représenter un type acclimaté du vibrion asiatique, devenu plus faible, dépouillé de ses attributs et surtout de la possibilité de conserver avec ténacité sa puissance, si on la lui rend.

Les caractères bactériologiques du microbe correspondent bien aux caractères épidémiologiques de cette bénigne épidémie. Ils représentent un type des modifications du grand choléra indien, maladie que nous avions crue immuable dans son allure et dans sa gravité, et qui, depuis quelques années, nous montre jusqu'à l'évidence de profondes transformations.

La contagion de la lèpre.
(En collaboration avec M. le Dr Moriez.)
(Note présentée par M. Cornil à l'Académie de médecine, juin 1888.)

Au moment où parut ce travail, la contagion de la lèpre était mise en doute et même par beaucoup de médecins, et notamment par M. Hardy. Dans le cours de notre enquête à la léproserie de Saint-Remo, nous vîmes, à notre grande surprise, les médecins traiter eux-mêmes leurs malades atteints de lèpre tuberculeuse par le massage ! Cependant, la visite que nous fîmes personnellement dans un grand nombre de villages de la Rivière où la lèpre existe encore et les renseignements que nous pûmes obtenir de plusieurs ecclésiastiques connaissant les familles dont ils nous parlaient, nous fournissaient des documents certains démontrant

la contagion de la lèpre. Nous avons publié quelques-unes des observations les plus caractéristiques faites sur les mêmes lieux pendant cinquante à soixante ans. Elles démontrent que des individus, de souche saine, venant du nord de la France et immigrés dans des villages habités par des lépreux, finissent, à la suite de relations plus ou moins intimes avec eux, par contracter fréquemment la lèpre. La période d'incubation jusqu'à l'apparition de la lèpre confirmée s'étend de deux à trois ans à vingt-cinq et même trente ans.

Leçons sur l'infection puerpérale.

(*Progrès médical*, 1890.)

J'ai fait à l'hôpital Tenon des leçons sur l'infection puerpérale, En voici les sommaires.

Maladie infectieuse générale survenue en dehors de la puerpéralité et provoquée par une plaie utérine. La maladie est due au streptocoque; elle s'accompagne de phlegmatia alba dolens, d'arthrite purulente et de suppuration. — Comparaison de ce fait avec ceux qu'on observe dans certaines formes de la fièvre puerpérale légitime. — Exemples de la forme phlébitique de l'infection puerpérale : forme phlébitique simple; forme phlébitique avec suppuration du caillot; forme phlébitique avec embolies pulmonaires. — Toutes ces observations mentionnent des faits principaux : 1° la fièvre deux ou trois jours après l'accouchement, c'est-à-dire après la plaie utérine; 2° la présence du streptocoque dans les veines atteintes de phlegmatia. — La période d'incubation de la phlegmatia ou période préphlébitique est caractérisée à son début par de la fièvre. — Autres formes de l'infection puerpérale : la forme légère due au même streptocoque; la forme suppurative avec des foyers multiples ou circonscrits. — Mécanisme de la formation de ces foyers. — Les caillots autochtones dans les viscères et les caillots prolongés. — Disparition et atténuation du virus dans les collections purulentes anciennes. — Pronostic qui découle de l'étude microbique. — Forme diphtéroïde de l'infection puerpérale. — Forme septicémique pure.

La fièvre puerpérale commune est due au streptocoque, mais l'infection chez les accouchées peut être aussi produite par d'autres microbes, notamment par un bâtonnet. Ce qui explique que l'infection par le streptocoque soit si fréquente, c'est l'ubiquité de ce microbe et sa facilité

à vivre en parasite dans le corps des animaux. Travaux de Pasteur, de Doléris, de Chauveau, d'Arloing, de Widal. Le virus de la fièvre puerpérale n'est pas spécial à la puerpéralité (Tarnier). Les diverses formes de l'infection puerpérale sont expliquées par les virulences variables du streptocoque. Rapports de la fièvre puerpérale et de l'érysipèle. Avec le streptocoque du pus on fait de l'érysipèle à volonté. Nos travaux avec Widal sur ce sujet. A côté de la virulence des germes qui pénètrent dans l'économie, il faut tenir compte de la question de doses. Mes expériences sur la substance soluble pyrétogène élaborée par le streptocoque. — Signe diagnostique de l'infection puerpérale au début. Étiologie. Sources de l'infection. Traitement préventif et curatif.

Influences nerveuses envisagées au point de vue des causes et des effets de l'érysipèle. (En collaboration avec M. Sainton.)

(*Société médicale des hôpitaux*, 19 juillet 1895.)

Dans le service des érysipélateux hospitalisés au bastion 29, il nous a été donné plusieurs fois d'observer le rôle des émotions dans la genèse de l'érysipèle. Sur 37 femmes atteintes de rechute, 7 fois une émotion morale vive, le plus souvent un accès de colère, a été la cause de la reprise de la maladie. Chez l'homme, cette cause est beaucoup plus rare, puisque, sur 36 cas, l'émotion put être incriminée deux fois. Cependant, en dehors de toute atteinte d'érysipèle récent ou passé, une émotion est susceptible de provoquer l'apparition spontanée de l'infection. Cet érysipèle *ab irato* s'est montré 3 fois sur 7 chez des malades antérieurement atteints ; chez des convalescents il a réapparu 4 fois sur 7 au cours d'une première atteinte.

Parmi les causes de rechute, l'influence cataméniale n'a été signalée que deux fois : il est probable que le rôle des émotions morales pendant la période menstruelle se fait sentir d'une façon plus puissante qu'on ne l'avait soupçonné, l'excitabilité féminine étant exagérée en ce moment.

Si le système nerveux joue un rôle dans l'éclosion de l'érysipèle, l'infection réalisée agit à son tour sur lui. Au cours de cette maladie, nous avons observé des perversions de la sensibilité sen-

sitive et sensorielle, des troubles de la motilité, l'exagération des réflexes, le délire, la chorée de Sydenham, etc. Ces troubles sont d'ordinaire fugaces; j'ai observé cependant un cas de myélite chronique consécutif à un érysipèle.

Myélite chronique consécutive à l'érysipèle.
(*Société médicale des hôpitaux*, janv. 1895.)

Les inflammations de la moelle, consécutives à l'infection par le streptocoque, ont été observées expérimentalement par M. Roger, par MM. Widal et Bezançon. Des faits analogues peuvent se présenter chez l'homme. J'ai rapporté l'observation d'une femme qui, à la suite d'un érysipèle très intense, avait ressenti quelques mois plus tard les premiers symptômes d'une myélite à marche lente et ascendante. Elle avait d'abord accusé de la lourdeur de la jambe gauche avec des fourmillements. Plus tard la gêne augmenta et la marche devint difficile, le pied traînant sur le sol par le talon antérieur. Les réflexes rotuliens étaient conservés; il y avait de la trépidation spinale, pas d'atrophie. La malade avait aussi quelques crises de vertige et une fois des troubles respiratoires. La myélite ascendante se compliquait d'accidents cérébraux.

Érythèmes d'origine érysipélateuse.
(En collaboration avec M. Sainton.)
(*Société médicale des hôpitaux*, 6 mars 1896.)

Les éruptions attribuables au streptocoque ont été signalées par différents auteurs au cours de l'infection puerpérale, des infections d'ordre chirurgical. Dans l'érysipèle, leur présence a été moins fréquemment notée. Sur 579 malades érysipélateux n'ayant subi aucune médication susceptible de provoquer des éruptions, 28, soit 5,42 p. 100, ont présenté des érythèmes. Dans 6 cas, il y eut érysipèle des membres, dans 22 érysipèle de la face. Ces érysipèles ont donc apparu dans la proportion de 25 p. 100 dans la première catégorie et de 3,90 p. 100 dans la seconde.

Leur date d'éclosion varie entre le deuxième et le neuvième jour ; cependant on en a vu se montrer au vingt-huitième jour.

Au point de vue clinique, ils sont ainsi répartis :

1° Les érythèmes simples (onze cas) se montrent aussi bien dans les érysipèles bénins que dans les érysipèles graves : rarement ils s'accompagnent d'albuminurie, siègent au tronc ou aux cuisses ou se localisent aux extrémités où ils forment des plaques diffuses. Ils peuvent prendre l'aspect scarlatinoïde, s'accompagner de douleurs articulaires et d'énanthèmes (six cas).

Parfois l'apparence est papuleuse (deux cas), ou ortiée (une seule fois).

2° Les érythèmes purpuriques surviennent dans les formes graves (sur six observations, six morts). Quand l'éruption se montre dans sa forme la plus grave, il existe des symptômes gastriques, des douleurs articulaires : les hémorrhagies cutanées et viscérales sont fréquentes.

3° Les érythèmes peuvent être polymorphes (deux observations) et affecter un aspect bulleux.

Dans un cas, l'examen du sang fait pendant la vie y démontra la présence du streptocoque ; dans deux autres, les cultures *post-mortem* décelèrent la présence du même micro-organisme à l'état pur. Au point de vue pathogénique, ces éruptions paraissent dues à l'action des toxines microbiennes sur le système vaso-moteur.

Application de la sérothérapie au traitement de l'érysipèle.

(*Bulletin médical* du 1er janv. 1896.)

J'ai publié deux statistiques, l'une portant sur la diphtérie, dans laquelle la valeur du traitement sérothérapique n'est plus discutable ; la mortalité totale chez les nouveau-nés a été de 14 p. 100 ;

L'autre a porté sur l'érysipèle. J'ai recherché :

1° Quel a été le taux de la mortalité chez les malades traités

par le sérum antistreptococcique, et chez ceux qui n'ont pas été soumis à cette médication?

2° Quels ont été les effets du sérum chez les malades en cours d'infection streptococcique?

Voici les résultats auxquels je suis arrivé.

Pour les malades non traités (ou traités par les moyens habituels), mortalité = 3,91 p. 100; pour les malades traités par le sérum, la mortalité = 2,59 p. 100.

Le traitement exclusif par la sérothérapie semble donc avoir fourni une proportion de guérisons plus grande que celle obtenue par aucun des modes ordinaires de traitement.

Je notai cependant qu'une série de 107 malades traités par le sérum avait été particulièrement malheureuse puisqu'il y avait eu 7 morts, soit une mortalité de 6,54 p. 100, c'est-à-dire une proportion beaucoup plus forte que la moyenne ordinaire. Il est vrai que le sérum alors employé avait une force préventive trois fois plus faible que dans les cas précédents.

J'ai étudié ensuite les effets du sérum, et son mode d'action, ses inconvénients, qui proviennent surtout de la hâte trop grande mise à saigner les chevaux après les dernières inoculations de virus.

La lésion érysipélateuse m'a semblé se modifier sous l'influence de ce traitement et l'état général s'améliorer.

Cependant, ces observations ne portant que sur les cas d'une année, j'ai fait remarquer que le bénéfice de ce mode de traitement était en raison directe de la force préventive du sérum.

Depuis la publication de ce travail l'étude de la valeur thérapeutique du sérum préparé à l'Institut Pasteur par la méthode de M. le Dr Marmorek a été faite par les soins de la Commission des sérums instituée au Ministère de l'Intérieur. Le rapport de cette commission a conclu à l'efficacité préventive et thérapeutique de ce médicament.

SECTION III

MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

Note sur un cas de cécité et de surdité verbales.
(En collaboration avec M. d'Heilly.)

(*Progrès médical*, 1882.)

Lorsque parut cette note, des travaux récents entrepris en Allemagne, en Angleterre, en France, cherchaient à établir que le syndrome décrit sous le nom d'aphasie était susceptible d'offrir des phénomènes objectifs bien différents suivant les cas; qu'à chacune des formes cliniques correspondait un substratum anatomique nettement localisé, et qu'il y avait lieu de désigner par un nom spécial les variétés de l'aphasie distinctes de leurs voisines par leurs symptômes et leur anatomie pathologique.

L'observation que nous avions faite nous parut capable d'apporter une contribution à la théorie alors naissante de l'aphasie sensorielle telle que venait de l'édifier Vernicke.

Le malade, avec une intelligence à peine un peu affaiblie, une conservatiou complète de la vue et de l'ouïe, de la sensibilité générale et de la motilité, était dans l'impossibilité de comprendre les mots écrits ou parlés, d'écrire ou même de copier son nom.

L'articulation des mots était cependant possible encore.

Tous ces phénomènes étaient d'ailleurs survenus brusquement dans l'espace d'une nuit. A l'autopsie, nous avons trouvé des lésions

figurées dans les planches annexées à notre travail : ramollissement jaune des circonvolutions situées en arrière de la zone motrice, dû à une thrombose de la quatrième branche de la sylvienne qui longe la scissure de Sylvius et va précisément irriguer la partie antérieure du prolongement sphénoïdal. Tout le territoire sous-jacent était atteint de nécrobiose, et celle-ci limitée à l'écorce. Le ramollissement n'intéressait le lobule de l'insula que dans sa région la plus reculée, immédiatement en arrière de l'avant-mur. Il y avait intégrité absolue des deux premières circonvolutions de l'insula, de la circonvolution de Broca et des autres parties constituantes des hémisphères.

Étude sur la méningite tuberculeuse de l'adulte.
Les formes anormales en particulier.

Ce travail est ma thèse de doctorat. Au moment où je l'ai écrit, les travaux du professeur Hayem sur la nature inflammatoire des lésions de la méningite, ceux de M. Rendu qui croyait à l'influence prédominante de la nécrobiose, ceux du professeur Landouzy sur l'analyse anatomo-physiologique des symptômes avaient déjà paru. Cependant, la découverte de Koch sur le bacille de la tuberculose faite l'année précédente était venue apporter un intérêt nouveau à l'étude des causes qui déterminaient l'éruption d'une lésion tuberculeuse dans les diverses régions de l'économie.

La tuberculose n'était plus comme autrefois une maladie générale dont les lésions ne faisaient que traduire une éruption en quelque sorte spontanée, elle était devenue une maladie locale à foyers plus ou moins étendus, plus ou moins nombreux et surtout plus ou moins bien placés. Ces foyers dénonçaient la présence de parasites qui pouvaient être nombreux ou rares, à marche envahissante ou à évolution lente et même rétrograde. La santé générale pouvait être restée hors de leur atteinte et des manifestations inattendues pouvaient éclater, si les parasites en petit nombre se cantonnaient dans certains points du cerveau ou de la moelle.

C'est à la lumière de ces notions, nouvelles à cette époque, que j'ai étudié l'évolution que pouvaient présenter certaines formes de l'infection tuberculeuse des méninges, lorsque les parasites étaient placés en certains points des centres nerveux et lorsque ces centres nerveux eux-mêmes offraient un certain degré de résistance à l'envahisseur. J'ai donc dirigé plus particulièrement mon étude vers les formes anormales de la méningite de l'adulte envisagées au point de vue clinique et anatomo-pathologique.

Une première division s'imposait, séparant deux groupes de faits, ceux où la tuberculose des individus était insoupçonnée et ceux où la tuberculose d'un organe quelconque du patient s'était déjà trahie.

Dans l'étude de la méningite primitive, j'ai visé particulièrement l'histoire des accidents de paralysie, de convulsions ou de contracture subite qui éclatent chez un individu tout à fait bien portant en apparence et qui sont dus à une plaque de méningite tuberculeuse siégeant sur les zones psycho-motrices. J'ai montré que dans bon nombre de cas la maladie pouvait s'annoncer ainsi plusieurs jours et parfois quelques semaines avant l'apparition de la céphalalgie, de la fièvre et des troubles du pouls. Si la lésion frappe des zones plus antérieures, c'est un délire violent, maniaque ou érotique qui peut marquer les premiers symptômes.

Dans les méningites secondaires, l'évolution peut être également troublée par l'exagération ou l'atténuation de certains symptômes.

Au lieu de se cantonner dans une plaque de la meninge cérébrale, la localisation peut se faire avec une prédominance marquée sur la séreuse spinale. Elle peut éclater au milieu d'une bonne santé et simuler l'évolution de la myélite ascendante, ou se déclarer lentement comme dans les cas de méningite spinale chronique, sans granulations tuberculeuses, que M. Hayem a signalés chez les phtisiques.

Cette évolution si variable dans sa marche peut acquérir par-

fois une lenteur incroyable et devenir la cause de troubles cérébraux prémonitoires de longue durée. J'ai cité des cas d'individus condamnés pour des délits plus ou moins graves et même convaincus de crimes et condamnés à mort (l'assassin Menesclou) à l'autopsie desquels on trouva des ganglions caséeux du cou et des traces certaines de méningite tuberculeuse chronique. J'ai fait l'étude de ce trouble mental qui n'est pas un délire vrai, mais le résultat d'un affaiblissement général des facultés intellectuelles. L'esprit, la mémoire, le caractère se ternissent, en même temps que s'élèvent d'autres signes de faiblesse, l'irritabilité extrême et parfois l'appréciation défectueuse des actes de la vie.

Dans l'étude analytique des symptômes des troubles moteurs en particulier, je me suis rangé aux opinions émises par M. Landouzy et aux conclusions qui terminent sa thèse.

L'étude anatomo-pathologique des lésions cérébrales dont j'ai donné une planche inédite à la fin du travail m'a montré que dans la plupart des cas de méningite tuberculeuse de l'adulte les altérations de l'encéphale n'étaient pas sous la dépendance de la nécrobiose, comme l'avait pensé M. Rendu chez les enfants, mais qu'il s'agissait d'un processus inflammatoire vrai, comme l'avait décrit antérieurement M. Hayem.

Des considérations sur le diagnostic, le pronostic et le traitement terminent ce travail.

Sur un cas de syringomyélie à forme acromégalique.

(Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu. (Suppléance de M. le professeur G. Sée.)
(*Progrès médical,* 1882.)

Il s'agit d'un malade présentant deux des symptômes fondamentaux de la syringomyélie, des *troubles trophiques*, des modifications de la *sensibilité*.

I. — *Les troubles trophiques* étaient manifestes; on pouvait les résumer en quelques mots : panaris à répétition, scoliose, augmentation énorme des doigts et des mains telle qu'on la retrouve

dans l'acromégalie vraie. Sur les planches photographiques annexées à ce travail on voit les crevasses de la peau, la striation transversale des ongles, les lésions articulaires considérables, plus marquées au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes et à peu près symétriques, enfin l'atrophie musculaire frappant surtout les muscles des éminences thénar et hypothénar. Le *nerf cubital*, dans ce cas, présentait un symptôme d'un intérêt capital : on constatait à la palpation le relief très net qu'il présentait dans la gouttière olécranienne. Il égalait à peu près la moitié de la grosseur d'un manche de porte-plume en bois ordinaire. Du côté droit, au-dessus de l'olécrâne, sur le trajet de ce nerf, et un peu en avant sur le bord interne du biceps, on reconnaissait la présence d'une petite tumeur ovalaire du volume d'une noisette, se prolongeant en haut par une autre masse de même forme, moins grosse. La pression de ces petites tumeurs était ressentie par le malade qui accusait une douleur irradiant, en haut, vers le paquet vasculo-nerveux du bras et, en bas, vers le bord interne de l'avant-bras, dans la direction du cubital, jusqu'au petit doigt.

II. — Les modifications diverses de la sensibilité constituaient des phénomènes essentiels de la maladie. Normale aux membres inférieurs jusqu'à la ceinture, la sensibilité thermique présentait aux membres supérieurs, et surtout aux mains, une diminution accompagnée d'un retard dans la perception. La *dissociation de la sensibilité* était manifeste. Après une étude critique des travaux de Morvan, de Schultze, de Joffroy et Achard, de Gombault et Reboul, je me suis rattaché, pour le cas particulier de mon malade, à la théorie de Zambaco-Pacha, qui considère la maladie de Morvan comme une manifestation de la lèpre. Les nodosités trouvées sur le trajet du nerf cubital m'ont paru légitimer cette interprétation. Enfin, dans cette même leçon, j'ai indiqué le résultat des examens que j'avais faits, des préparations de coupes et des frottis de lamelles de la moelle qui a fait l'objet de la communication de M. le docteur Souza Martins au Congrès de Rome. Cet auteur

avait, disait-il, constaté la présence de bacilles de Hausen, dans la moelle d'un homme mort de syringomyélie. Les lésions médullaires étaint indubitablement celles de la syringomyélie, mais sur les coupes, je n'ai rien vu de semblable aux lésions lépreuses que l'on trouve dans les nerfs. J'ai pu, il est vrai, constater sur les frottis de lamelles la présence d'un certain nombre de bacilles colorés en rouge foncé. Ces microbes avaient une certaine analogie avec ceux de la lèpre, mais s'en distinguaient par leur répartition; la préparation montrait beaucoup d'éléments de la moelle ayant gardé la coloration rouge de Ziehl. La décoloration par l'acide nitrique n'avait donc pas été poussée assez loin pour que les microbes conservassent seuls la couleur caractéristique. Si, dans le cas de Souza Martins, la présence dans la moelle de bacilles analogues à ceux de la lèpre est indiscutable, il n'est pas encore permis, ai-je dit, de se prononcer d'une manière absolue sur leur nature, et la conclusion qu'il s'est agi dans ce cas de moelle lépreuse m'a paru prématurée, si je devais juger sur les seules préparations qui m'étaient communiquées.

L'aphasie pneumonique passagère.

(Bulletin médical, 1894.)

J'étudie dans ce travail les accidents passagers d'aphasie qui surviennent dans le cours de la pneumonie comme ils se montrent parfois pendant l'évolution de la fièvre typhoïde. Ces phénomènes, par leur courte durée et la bénignité ordinaire de leur pronostic, ne peuvent être rattachés à une altération matérielle des centres nerveux. Le cas d'aphasie pneumonique que j'ai observé, par sa netteté, par sa rapide disparition, par sa limitation en dehors de tout phénomène hémiplégique durable, portant sur les membres du côté droit, diffère des autres observations d'aphasie pneumonique qui ont fait ultérieurement l'objet de la thèse d'un de mes élèves, M. Bouissou.

Après avoir passé en revue les diverses hypothèses visant la

pathogénie de cet accident, je me suis rattaché à l'idée qui invoque l'action des toxines microbiennes, soit directement sur les centres nerveux, soit sur la contractilité des vaisseaux cérébraux, par influence vaso-motrice. Le fait de la distribution des troubles fonctionnels dans un territoire nerveux, qu'arrosent la sylvienne et ses branches, plaide en faveur de la dernière interprétation. On connaît en effet depuis longtemps l'influence de la pneumonie sur les vaso-moteurs de la pommette.

Pseudo-méningite hystérique.
Inversion de la formule des phosphates urinaires.

(*Société médicale des hôpitaux*, mai 1891.)

Le cas que j'ai observé permet de considérer les accidents pseudo-méningitiques de l'hystérie comme un véritable état de mal hystérique analogue à une attaque. En effet, pendant les périodes de crises douloureuses, l'urine renfermait une très grande quantité de phosphate terreux, et le rapport entre les proportions de phosphate terreux et de phosphate alcalin qui est dans les conditions normales de un à trois, devenait ici comme un à deux et parfois un à un.

Ce fait est donc confirmatif des observations de MM. Gilles de la Tourette et Cathelineau, qui ont montré que sous le coup d'une attaque représentée par des crises convulsives, une paralysie, une contracture, on voyait survenir des modifications de l'urine caractérisées par ce qu'ils ont nommé l'inversion de la formule des phosphates urinaires.

La rage confirmée peut-elle guérir?

(*Société médicale des hôpitaux*, mars 1891.)

J'ai fait connaître plusieurs observations de rage expérimentale faites chez des chiens soumis aux inoculations antirabiques. Dans le cours des expériences, plusieurs de ces animaux ont

présenté tantôt des accès de rage furieuse et tantôt des phénomènes de rage paralytique qui ont duré un ou plusieurs jours. Ils ont fini par recouvrer entièrement la santé.

M'appuyant sur ces faits expérimentaux, j'ai cité plusieurs observations personnelles d'hommes mordus par des chiens enragés et qui, pendant le cours ou peu de temps après la fin du traitement antirabique, ont présenté des accidents de rage atténuée. Les uns ont éprouvé des symptômes que j'ai attribués à des névrites rabiques, les autres des accidents d'origine bulbaire. La reprise du traitement antirabique a mis fin aux accidents. Dans cette même séance de la Société des hôpitaux, M. Laveran a publié l'observation d'un soldat mordu par un chien enragé qui, après avoir présenté des accidents d'origine rabique, a fini par guérir à la suite du traitement à l'Institut Pasteur.

Paralysie faciale hystérique.

(*Société médicale des hôpitaux*, octobre 1890.)

Lorsque j'ai publié ce travail, l'existence possible de la paralysie faciale hystérique était tellement mise en doute que la constatation de cette paralysie était considérée comme une raison suffisante pour faire rejeter le diagnostic d'hystérie. L'hémispasme facial d'origine hystérique avait seul droit de cité. J'ai présenté à la Société médicale des hôpitaux trois malades, chez lesquels ce diagnostic ne pouvait être refusé, et j'ai donné pour la première fois les caractères de cette variété de paralysie. C'est le facial inférieur qui est intéressé, l'orbiculaire étant respecté, comme dans la paralysie d'origine centrale. La parésie siège indifféremment à droite ou à gauche, mais elle est souvent bilatérale avec prédominance d'un côté. Les malades présentent alors un masque facial qui leur donne un air d'hébétude très caractéristique. Du côté paralysé, il existe ordinairement une monoplégie brachiale. On constate aussi une diminution marquée de la sensibilité du pharynx et de la conjonctive dans le domaine paralysé;

cette anesthésie incomplète frappe également le goût, l'odorat, l'ouïe et surtout la vue. Par contre, les zones histérogènes sont rares. Il existe chez ces malades un amoindrissement de l'intelligence et surtout de la mémoire. Le début de la maladie est brusque et la guérison graduelle.

Depuis la publication de mes observations, des faits confirmatifs ont été produits par M. le Dr Ballet et par M. le Dr Boinet (de Montpellier).

Automatisme comitial ambulatoire.
(En collaboration avec M. Widal.)

(*Société médicale des hôpitaux*, juin 1890.)

L'observation qui fait l'objet de ce mémoire concerne un homme atteint d'automatisme ambulatoire dont les grands accès, accompagnés d'inconscience absolue et de déambulation, pouvaient durer jusqu'à vingt jours. Notre malade était à la fois épileptique et hystérique. Nous avons donné des arguments plaidant en faveur de la nature comitiale de son automatisme, malgré le défaut de crises convulsives. Cet homme étant militaire avait subi une punition à propos de l'un de ses accès, fait intéressant au point de vue de la médecine légale.

Cet homme souffrait en outre d'angine de poitrine dont les attaques coïncidaient avec des accès d'asphyxie locale des extrémités. Ce fait intéresse la théorie des angines de poitrine dites hystériques. Il semble bien que, chez ce malade, des contractions vasculaires apparaissaient simultanément aux extrémités et au cœur.

De l'hémiplégie et de l'épilepsie partielle urémiques.
(En collaboration avec M. Tenneson.)

(*Revue de médecine*, 1816, p. 935.)

Quand M. Tenneson et moi avons fait paraître ce travail, l'hémiplégie albuminurique n'était pas admise dans les descriptions

classiques, et l'opinion médicale pouvait être résumée dans la phrase de Lasègue : « A quelque époque de la maladie de Bright qu'on se place, quelle que soit l'intensité de la stupeur, jamais on ne constate de paralysie si limitée, si incomplète qu'on veuille le supposer. Toutes les fois qu'une paralysie concomitante est signalée, on peut affirmer qu'elle relève d'une cause locale et qu'elle n'est pas sous la dépendance d'une maladie de Bright. »

J'ajoute cependant que M. Raymond avait publié, peu de temps avant l'apparition de notre mémoire, un travail sur le même sujet. Comme nous, M. Raymond a constaté, chez des malades atteints d'albuminurie, l'existence de paralysies et de phénomènes épileptiformes localisés, indépendants de toute lésion encéphalique autre que l'œdème ou l'hydropisie cérébrale.

Sur les six observations nouvelles que nous avons apportées, cinq ont été contrôlées par l'examen nécropsique. Dans toutes, il y eut pendant la vie des signes soit de paralysie localisée, soit d'épilepsie jacksonnienne. A l'autopsie, toute altération en foyer de la substance cérébrale faisait défaut. On constatait seulement, outre la lésion rénale, cause des accidents, l'infiltration séreuse de la pie-mère, l'empâtement œdémateux de l'écorce cérébrale, la dilatation ventriculaire, la congestion des vaisseaux encéphaliques. Quant à l'athérome des artères cérébrales, dont M. Raymond avait montré l'importance dans la production des paralysies urémiques localisées, il ne nous a pas paru constant, et, dans les cas où il existait, il était proportionnel à l'âge des malades.

Outre la description clinique de ces accidents urémiques, nous nous sommes rattachés pour la pathogénie de ces troubles à l'explication suivante :

Les symptômes observés étant ceux d'une lésion cérébrale localisée et limitée à un territoire défini, c'est vraisemblablement un phénomène mécanique, et non une intoxication urémique générale qu'il faut incriminer; les traits classiques du tableau de l'empoisonnement urémique faisaient en effet défaut chez nos malades.

La lésion organique ayant manqué dans tous les cas autopsiés, on peut mettre en cause une modification circulatoire : congestion, œdème, épanchement sous-arachnoïdien ou ventriculaire.

N'observe-t-on pas, à chaque instant, dans le mal de Bright, des phénomènes analogues attribués à des troubles vasculaires limités : œdème subit des paupières, foyer fugace de congestion pulmonaire? etc.

Notre travail venu après celui de M. Raymond a contribué à faire connaître l'existence et les caractères de l'hémiplégie et de l'épilepsie partielle urémiques.

SECTION IV

DIVERS

La pleurésie syphilitique du stade roséolique.

(*Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, 1890. — *Bulletin médical*, 1891. *Presse médicale*, 30 juin 1894, p. 203.)

Les premières communications sur l'existence de la pleurésie syphilitique ont été faites par Widal et moi à la Société médicale des hôpitaux (1890). Nous lui avons attribué la dénomination de pleurésie syphilitique du stade roséolique. Depuis lors, j'ai publié trois nouveaux cas dans le *Bulletin médical* en 1891, et deux autres observations en 1894 dans une clinique faite à l'Hôtel-Dieu pendant que je suppléais le professeur Germain Sée (*Presse médicale*).

Mes publications ont suscité des travaux confirmatifs : les cas de Talamon, Ferrand, Rochon, Lyon, Praetorius (d'Anvers), etc.

Je me suis efforcé, dans la leçon clinique à laquelle je viens de faire allusion, de signaler les caractères saillants de cette affection et de donner les éléments qui permettront de la diagnostiquer.

J'ai étudié successivement le mode de début, la date de l'entrée en scène de la complication pleurale relativement à l'apparition antérieure du chancre infectant; les lésions anatomiques supposées, pleurésie sèche ou avec épanchement; l'unilatéralité ou la bilatéralité de l'exsudat, sa nature séreuse révélée par la ponction exploratrice dans un cas unique et personnel.

J'ai décrit l'évolution, comparable par bien des points à celle de la pleurésie rhumatismale. J'ai insisté sur la bronchite concomitante, qui peut atteindre un tel degré congestif qu'une hémoptysie peut se produire, comme dans un cas que j'ai observé à Lourcine. J'ai émis l'hypothèse qu'au point de vue pathogénique cette pleurésie pourrait bien être expliquée par une éruption secondaire à la surface de la plèvre, rappelant ce qui se passe du côté de la peau ou des muqueuses à la même période de la maladie.

C'est parce qu'on incrimine trop aisément une névralgie intercostale, une myalgie, une périostite, en présence d'un syphilitique qui se plaint de point de côté, que cette manifestation pleurale de la syphilis a été si longtemps méconnue.

La nature syphilitique de cette complication a été contestée par quelques auteurs. Je soutiens qu'il y a là plus qu'une coïncidence. Parmi les nombreux arguments que j'ai donnés, la disparition rapide des signes sous l'influence du traitement spécifique suffirait à lever les doutes.

Le sol, l'eau et l'air.
Agents de transmission des maladies infectieuses.

(Tome II du *Traité de Pathologie générale*, 1895.)

J'ai consigné dans ce travail les principaux faits connus actuellement sur la microbiologie générale du sol, de l'eau et de l'air. J'ai tâché de montrer, en me servant des expériences publiées par les auteurs et de celles qui me sont personnelles, le rôle des microbes saprophytes et pathogènes qui habitent ces divers éléments.

Dans le sol, j'ai passé en revue le mode de destruction de la matière organique répandue à la surface de la terre ou dans sa profondeur, sous l'influence des ferments de la nitrification ; l'oxydation de l'azote des composés ammoniacaux, l'épuration spontanée du sol et les processus par lesquels elle se produit d'une

manière parfaite ou incomplète. J'ai étudié la persistance des microbes, variable avec la profondeur dans laquelle ils sont enfouis et variable aussi avec leur race, leur mode de reproduction, etc. Je me suis efforcé de dégager les facteurs du travail dont les expériences nous donnent les résultats : l'influence de la concurrence microbienne, de la température, de la composition de l'air, du sol ; le rôle des microbes dans la production du charbon, de la tourbe, du fumier des champs, et celui des bactéroïdes des légumineuses, etc. L'étude des saprophytes du sol m'a conduit à celle des germes pathogènes, spores du charbon, bacilles de la fièvre typhoïde, du choléra, de la tuberculose, du tétanos, etc., envisagés au point de vue de leurs moyens de conservation et de transmission à notre contact. La critique de la théorie de Pettenkofer et l'étude de l'épuration des eaux d'égout terminent le premier chapitre.

Dans l'étude hygiénique de l'eau potable j'ai montré comment les enquêtes épidémiologiques avaient conduit aux recherches de la bactériologie. J'ai fait l'historique des premières découvertes ; celles de Pasteur et Joubert, celle de Koch sur le vibrion cholérique trouvé dans un étang de l'Inde, celle de Chantemesse et Widal sur le bacille typhique, etc. La critique des expériences des auteurs sur la longévité des microbes pathogènes renfermés dans l'eau m'a conduit à rechercher les causes des résultats contradictoires publiés de divers côtés. J'ai tâché de montrer les imperfections des méthodes techniques qui entachaient d'erreurs les résultats des expériences, et de signaler les points sur lesquels tout le monde tombait d'accord. Ces préliminaires établis, j'ai cherché les limites de la vitalité dans l'eau des microbes de la tuberculose, du charbon, de la suppuration, du choléra, de la fièvre typhoïde, etc. Chemin faisant, j'ai dû revenir une fois de plus sur les caractères distinctifs du bacille d'Eberth et du coli-bacille, et conclure à l'aide de la bactériologie, de l'anatomie pathologique et de la médecine expérimentale à leur différenciation profonde. La critique de la valeur des analyses bactériologiques pour juger la qualité des eaux

potables m'a amené à comparer l'importance des données fournies par la bactériologie à celle des résultats que nous procurent les analyses chimiques et à conclure qu'un jugement équitable en pareille matière ne pouvait s'appuyer sur un seul élément de diagnostic et qu'il devait contrôler successivement les unes par les autres les analyses bactériologiques, chimiques, microscopiques et les enquêtes géologiques.

L'étude des méthodes d'épuration et de stérilisation des eaux impures occupe les dernières pages de ce travail.

Les microbes de l'atmosphère n'ont été l'objet d'une recherche vraiment scientifique que depuis les découvertes de M. Pasteur et les travaux de M. Miquel. L'énumération des expériences et des résultats obtenus m'a conduit à l'étude des germes pathogènes qui trouvent un véhicule dans l'air ambiant. J'ai recherché les causes pour lesquelles tant de maladies contagieuses ont un si faible pouvoir d'extension, et j'ai dû passer en revue l'influence de la dessiccation et de l'oxygénation sur les germes pathogènes répandus dans l'atmosphère. J'ai étudié particulièrement la contagion aérienne de la malaria, du typhus, de la fièvre typhoïde, du choléra et celle de la tuberculose dont les recherches de M. Dieulafoy et de M. Straus nous ont montré les traces si fréquentes dans le mucus des voies aériennes et dans le tissu adénoïde qui les tapisse.

Les glandes parathyroïdiennes de l'homme. (En collaboration avec M. René Marie.)

(*Société médicale des hôpitaux*, 1893, page 202.)

Un anatomiste suédois, Sandström, avait décrit, avec beaucoup de détails, de petites glandes qui se trouvent dans le voisinage immédiat du corps thyroïde chez l'homme, le lapin, le chien, le chat, le cheval, le bœuf, et leur avait donné le nom de glandes parathyroïdiennes. Krause et Gley les ont retrouvées chez le lapin, et le chien; Christiani, chez le rat, mais aucun anatomiste n'a vérifié

la description de Sandström en ce qui concerne les glandes parathyroïdiennes de l'homme.

Avec l'aide de M. R. Marie j'ai recherché ces glandules que j'ai retrouvées constamment. Elles forment au niveau du bord postérieur de chaque lobe deux groupes, accompagnant chacun une des artères thyroïdiennes. Le groupe supérieur est le plus inconstant. Elles sont situées très près du corps thyroïde dans sa capsule ou dans le tissu cellulo-adipeux environnant. Leur couleur se rapproche beaucoup de celle de la glande principale et elles sont réunies à une des branches des vaisseaux thyroïdiens, par un petit pédicule vasculaire. Leur volume varie d'un grain de blé à une lentille. Leur structure histologique les rapproche des glandes thyroïdes embryonnaires. Ce sont des tubes pleins ; et ce n'est qu'en de très rares points que l'on voit quelques vésicules se former et se remplir de matière colloïde.

L'existence de ces glandules offre une certaine importance au point de vue chirurgical, elle légitime le mode opératoire de l'énucléation sous-capsulaire, lorsque la thyroïdectomie ne peut être évitée.

Hygiène de l'eau potable.

(Rapport au Congrès international d'hygiène de Buda-Pest.)

Dans ce rapport, je passe en revue les causes d'insalubrité de l'eau potable dues à la présence de substances chimiques, des parasites animaux et des microbes. J'insiste particulièrement sur le rôle de l'eau au point de vue de l'étiologie de la dysenterie, du choléra, de la fièvre typhoïde.

J'étudie ensuite les conditions qui doivent présider au choix d'une eau potable, les manières d'épuration spontanée de l'eau, les méthodes de purification par la filtration, la stérilisation thermique et l'action des agents chimiques

Persistance des germes de la tuberculose dans l'eau de rivière. (En collaboration avec M. Widal.)

(*Congrès de la tuberculose*, 1888.)

Les conclusions de ces expériences ont été les suivantes :

1° Les germes de la tuberculose se sont conservés vivants pendant cinquante jours dans l'eau de Seine stérilisée et laissée entre 8 et 12 degrés.

2° Ils se sont conservés vivants pendant soixante-dix jours dans l'eau de Seine stérilisée, maintenue entre 15 et 18 degrés.

Les résultats de nos expériences ont été confirmés par le travail de MM. Straus et Dubarry. (*Arch. de médec. expérim.*, 1889.)

Recherches expérimentales sur les antiseptiques applicables au traitement de la diphtérie. (En collaboration avec M. Widal.)

(*Société de médecine publique*, 1889.)

Nous avons étudié expérimentalement l'action de divers antiseptiques sur la vitalité du bacille de Lœffler. La formule légèrement modifiée du Dr Soulez de Romorantin (huile, acide phénique et camphre) nous a paru avoir un réel pouvoir antiseptique.

Diagnostic de la diphtérie. (En collaboration avec M. Widal.)

(*Société médicale des hôpitaux*, mai 1890.)

Nous avons consigné ici les résultats de nos recherches sur le diagnostic de la diphtérie par la culture sur tubes de sérum.

Ce procédé, devenu classique aujourd'hui, nous avait été indiqué par MM. Roux et Yersin. Nous avons été les premiers à l'employer dans la clinique courante et à en montrer la valeur.

La Rubéole.

(*Société médicale des hôpitaux*, mars 1890.)

Dans ce travail, je rapporte une observation de rubéole faite

sur un étudiant de mon service : éruption simulant celle de la rougeole avec angine rappelant celle de la scarlatine. Dès le troisième jour de la maladie, l'adénopathie dans les régions latérales et postérieures du cou était très intense tandis que l'éruption cutanée n'est apparue que le sixième jour et a persisté pendant sept jours.

A cette éruption s'était joint un catarrhe prolongé des muqueuses et un rhumatisme comparable à celui qu'on voit survenir après la scarlatine.

Les pseudo-parasites du sang observés dans le cours de l'influenza.
(*Société médicale des hôpitaux*, février 1890.)

Dans le cours de la grande épidémie d'influenza qui sévit à Paris en 1890, j'ai recherché, comme beaucoup d'autres, la présence du parasite dans le sang au moment de la période fébrile de la maladie. Klebs venait de décrire une nomade qui se trouvait en grand nombre dans le sang de grippés. J'ai vu les formes mobiles, munies de flagella qu'il indiquait, mais je n'ai pu les rattacher à des parasites proprement dits.

J'ai pensé que les figures aperçues par Klebs n'étaient pas autre chose que des modifications des globules rouges telles qu'on les voit survenir dans beaucoup de maladies fébriles et non fébriles.

Quelques-unes des formes que j'ai observées ressemblaient aux modifications globulaires décrites par M. Hayem dans les anémies graves.

Typhus exanthématique à Lille.
(*Journal officiel*, mai 1893.)

L'enquête que je fis pendant cette épidémie à Lille me montra l'influence pathogénique des produits de l'expectoration des malades atteints de typhus. Je signalai le rôle de la contagion qui s'était exercée au palais de justice, et dont l'intermédiaire était

probablement des crachats desséchés et projetés dans la salle par le balayage.

Intoxication provoquée par les poêles à combustion lente.
(*Journal officiel*, 1893.)

Ce travail est une étude sur la cause et le mécanisme des empoisonnements observés fréquemment dans le chauffage par les poêles à combustion lente et surtout par les poêles mobiles. L'agent toxique est l'oxyde de carbone, qui grâce au faible tirage de l'appareil est facilement reflué dans les appartements.

Rapport sur le Congrès international d'hygiène de Budapest.
(*Journal officiel*, 1894.)

Comme chef de la délégation française au Congrès de Budapest, j'adressai ce rapport au ministre de l'Intérieur. Il contient l'analyse sommaire des principales communications faites à ce congrès et en particulier celle du travail de M. Roux sur la sérothérapie de la diphtérie, et de M. Metchnikoff sur l'étiologie du choléra expérimental. L'historique de la sérothérapie renferme au sujet de la priorité de cette grande découverte une erreur dont j'ai depuis reconnu l'existence.

Luxation du pied en dehors, compliquée de fracture.
(*Soc. Anat.*, juin 1880).

Cancer de la vessie.
(*Soc. Anat.*, avril 1881).

Reins syphilitiques contenant des collections d'aspect caséeux dues probablement à des gommes.
(*Soc. Anat.*, 1882.)

Adénie avec autopsie.
(*Soc. Anat.*, 1882.)

Pachyméningite cervicale tuberculeuse ayant évolué avec les caractères cliniques analogues à ceux de la pachyméningite cervicale hypertrophique de M. Joffroy.

(*Soc. Anat.*, 1882.)

Cirrhose hypertrophique avec ictère.

(*Soc. Anat.*, 1881.)

Ce travail est une contribution à l'étude du type mis en lumière par Hanot. L'observation clinique et l'examen anatomique et histologique viennent confirmer entièrement la description qu'il avait donnée.

Pouls lent permanent avec attaques épileptiformes et syncopales.

(*Société des hôpitaux*, février 1891.)

Le malade était albuminurique. A l'autopsie il y avait des lésions d'athérome généralisé, de néphrite, de myocardite, mais les vaisseaux du bulbe ne présentaient pas de lésions athéromateuses. Dans ce cas la théorie de l'ischémie bulbaire ne semble pas justifiée, à moins qu'il ne s'agisse d'une ischémie spasmodique.

Anévrysme volumineux de la crosse de l'aorte guéri par l'iodure de potassium.

(*Société médicale des hôpitaux*, 22 avril 1887.)

Anévrysme volumineux animé de battements et présentant un double souffle. La malade souffrait de violentes douleurs angineuses. Pas de traces apparentes de syphilis. Le traitement continué pendant deux ans consista dans la prise quotidienne de deux grammes d'iodure de potassium. Les douleurs s'amendèrent rapidement. Les mouvements d'expansion de la tumeur cessèrent et son volume diminua.

Trois ans plus tard la malade succomba, non aux progrès de son anévrysme, mais à une tuberculose vésicale.

Hémorrhagie péripancréatique. (En collaboration avec M. Griffon.)

(*Bulletin de la Société anatomique*, 1895, et Durand, thèse de Paris, 1895.)

Nous avons observé un cas d'athérome localisé aux branches du tronc cœliaque, ayant abouti à la rupture vasculaire dans tout le territoire du pancréas, et à la formation d'hémorrhagies diffuses autour de la glande. Le tableau clinique avait été celui de la colique hépatique; on nota des selles décolorées, graisseuses : ce caractère, joint à l'absence de l'ictère, aurait pu faire soupçonner une lésion du pancréas.

Névralgies bilatérales et dilatation de l'estomac.
(En collaboration avec M. Le Noir.)

(*Archives générales de médecine*, 1885.)

Dans ce travail, nous étudions les caractères des névralgies thoraciques qui surviennent chez les dyspeptiques atteints de dilatation de l'estomac. Bilatérales, elles ne sont que rarement symétriques. Elles jouent un rôle actif dans les douleurs des patients et sont confondues fréquemment avec des douleurs intestinales, et chez les dyspeptiques fébricitants elles peuvent faire craindre l'apparition d'une pleurésie.

Tuberculose spontanée du chien (septembre 1891).
(En collaboration avec M. Le Dantec.)

La tuberculose spontanée existe chez le chien, mais elle passe souvent inaperçue parce qu'elle revêt chez lui des apparences de lésions carcinomateuses ou cancéreuses. Nous avons cité l'observation d'un chien qui paraissait atteint à l'autopsie d'une tumeur cancéreuse. Il a fallu pratiquer des inoculations et colorer les bacilles pour reconnaître la tuberculose.

L'Institut d'hygiène à Munich.
(*Progrès médical*, 1884.)

Description accompagnée de dessins de l'Institut de Pettenkofer. Les méthodes d'enseignement et les programmes des cours faits aux médecins qui se destinent à devenir fonctionnaires du service sanitaire sont analysés longuement.

L'Institut d'hygiène de Berlin.
(*Archives de médecine*, 1885.)

Rapport adressé au ministre de l'Instruction publique après la mission qui m'avait été donnée pour aller étudier la bactériologie au laboratoire de M. Koch.

L'Hôpital municipal de Berlin (en collaboration avec M. Clado).
(*Progrès médical*, 1886.)

Description accompagnée de planches et de dessins de ce nouvel hôpital dont l'installation matérielle était bien supérieure à celle des hôpitaux de Paris à cette époque.

Infection mixte par le bacille de la tuberculose et celui de la fièvre typhoïde.

(En collaboration avec M. Ramond.)

(*Société médicale des hôpitaux*, 1897.)

Dans un cas évoluant cliniquement comme la méningite tuberculeuse, nous avons trouvé des taches rosées et la réaction agglutinante du sérum. L'autopsie ne montra que la méningite tuberculeuse avec bacille de Koch. La culture de la rate et des ganglions mésentériques permit d'en extraire le bacille typhique.

Fièvre typhoïde expérimentale.

(En collaboration avec M. Ramond.)

(*Société de Biologie*, 17 juillet 1897.)

Depuis la découverte du bacille d'Eberth, les tentatives pour donner la fièvre typhoïde aux animaux ont été extrêmement nombreuses, mais on n'était parvenu qu'à leur donner une infection qui n'avait ni les allures, ni l'évolution de la fièvre typhoïde humaine. Chez le singe et chez le lapin, à l'aide d'un procédé instrumental particulier, nous avons pu réaliser une maladie éberthienne qui se rapproche beaucoup de la dothiénentérie de l'homme.

Le singe macaque soumis, autant que faire se peut, à l'antisepsie intestinale par le régime lacté exclusif continué pendant quinze jours, prend bien la fièvre typhoïde. Il suffit, en effet, lorsque les garde-robes sont devenues blanches, de lui faire absorber pendant trois ou quatre jours une petite quantité de bacille d'Eberth prise sur une culture fraîche et très virulente. L'ingestion se fait facilement lorsqu'un raclage d'un tube de gélose est mélangé à de la confiture. Deux ou trois jours plus tard, l'animal est pris de fièvre, son appétit est diminué; il a parfois

de la diarrhée et on trouve naturellement des bacilles d'Eberth dans ses garde-robes. Cependant la fièvre s'accentue et l'état général devient mauvais. Souvent, dans les derniers jours de la vie, la température baisse au-dessous de la normale et l'animal succombe du huitième au douzième jour.

L'autopsie est caractéristique et confirme la notion de l'existence de la fièvre typhoïde. On constate la présence de lésions, de congestion, d'hémorrhagie, d'exulcération de la tunique muqueuse de l'intestin grêle au niveau de sa dernière portion et surtout du cæcum. Les ganglions mésentériques sont hypertrophiés. La rate est d'un rouge foncé, dense et augmentée de volume; le foie est volumineux et congestionné. Les poumons présentent des zones de congestion et d'atélectasie. La culture des organes donne des bacilles d'Eberth. L'examen histologique de la rate fournit surtout des renseignements typiques. Sur les coupes que nous présentons à la Société de Biologie et dont la coloration depuis dix-huit mois s'est suffisamment conservée, on voit très nettement les foyers de bacilles d'Eberth, où les microbes sont entassés en amas les uns à côté des autres, tandis que le reste du parenchyme n'en renferme pas ou presque pas. Ces foyers microbiens sont tellement semblables à ceux que présentent les rates typhiques humaines qu'à un examen limité à la vue de ces foyers, une confusion entre les lésions de rates typhiques de l'homme et du singe serait possible.

Quelques-uns de ces foyers présentent encore leurs cellules non dégénérées munies d'un noyau bien coloré, d'autres montrent dans leur intérieur des cellules atteintes de nécrose.

La tunique du cæcum est épaissie. La couche glandulaire est en partie abrasée et les cellules de la profondeur sont tuméfiées, se colorent mal; dans le tissu sous-muqueux, on trouve des vaisseaux congestionnés et des bacilles en petit nombre infiltrés çà et là. Le foie est congestionné, atteint par places de véritables hémorrhagies capillaires. On y découvre des zones où les travées

hépatiques ne se colorent plus. Nulle part nous n'avons trouvé dans le foie du singe l'infiltration leucocytique que l'on constate dans le foie du lapin atteint de fièvre typhoïde.

Le lapin peut, en effet, contracter la fièvre typhoïde par ingestion buccale. La condition de la réalisation de l'infection est dans la virulence du microbe pour le corps du lapin ou bien, si le microbe utilisé n'a qu'une virulence moyenne, dans l'abaissement de la résistance organique de l'animal. Celle-ci s'obtient à l'aide de divers procédés. Un des plus simples consiste à injecter dans la cavité péritonéale du lapin, aussitôt après l'ingestion virulente, 25 à 35 gouttes de laudanum de Sydenham. On obtient ainsi, pendant un certain temps, un sommeil des phagocytes qui favorise beaucoup l'infection.

Voici un résumé des symptômes qui apparaissent chez les animaux soumis aux expériences. Quelques heures après l'ingestion d'une dose de 3 à 5 centimètres cubes d'une culture jeune de bacille d'Eberth dans du bouillon, la température s'élève à 40° ou 41°,5 ; le lapin ne mange pas de la journée. La diarrhée, lorsqu'elle existe, est peu abondante ; l'animal se blottit au fond de sa cage, la tête rentrée dans les épaules, les oreilles tombantes. Le lendemain tous ces phénomènes ont disparu, mais la température reste de quelques dixièmes au-dessus de la normale. Les jours suivants, le poids baisse de 150 à 200 grammes, la fièvre est légère, l'appétit est un peu diminué. Vers le douzième jour environ, il se fait une brusque élévation thermique qui atteint ou dépasse 40°, puis, pendant une quinzaine de jours, la fièvre persiste, s'élevant au-dessus de la température normale de un demi à un degré et demi ; enfin l'animal reprend sa température normale, 38°,8. Pendant le cours de la maladie, l'appétit est diminué, la diarrhée se montre irrégulièrement pendant quatre ou cinq jours ; les mouvements respiratoires sont ralentis (sauf les cas de pleurésie) et les urines ne contiennent pas d'albumine. L'abattement de l'animal est évident ; il ne s'enfuit pas à l'approche, il reste re-

plié sur ses membres, le dos voûté, la tête rentrée dans les épaules, les oreilles pendantes, les yeux mi-clos. Si l'assoupissement est plus considérable, les yeux sont fermés, la tête oscille verticalement à chaque mouvement respiratoire. A ces symptômes s'ajoute parfois une conjonctivite purulente de peu de durée.

Peu à peu, vers le quinzième jour, si l'évolution doit être favorable, les signes s'amendent et en peu de temps le lapin revient à son état normal. Dans le tableau des symptômes que nous venons de décrire, on peut reconnaître avec certitude l'image de la fièvre typhoïde expérimentale, et cela pour deux raisons tirées des résultats de l'examen anatomique et bactériologique, lorsqu'on sacrifie l'animal dans le cours de sa maladie et des renseignements fournis par la réaction agglutinante. L'épreuve faite chez nos lapins avant l'ingestion virulente a toujours été négative; elle est devenue positive très rarement dès le septième jour et le plus souvent du neuvième au douzième jour. Dans aucun cas l'agglutination du bacille d'Eberth par le sérum des animaux n'a manqué d'apparaître, pourvu que la maladie dure assez longtemps. Une épreuve faite, dans un cas, soixante-trois jours après l'ingestion, était encore positive.

Les données recueillies par l'examen anatomique et bactériologique ne sont pas moins précises. Si on sacrifie le lapin dix jours après l'ingestion, on trouve une rate hypertrophiée ayant deux ou trois fois son volume normal; le foie congestionné, l'intestin grêle rempli de matières diarrhéiques ocreuses, les plaques de Peyer saillantes atteintes fréquemment d'ulcérations à leur surface, les ganglions mésentériques augmentés de volume. L'ensemencement des pulpes splénique et hépatique donne du bacille d'Eberth pur; le sang du cœur est stérile.

Tel est le tableau, chez le lapin, de la fièvre typhoïde expérimentale de moyenne gravité. Elle montre réalisé chez l'animal un schéma des cas moyens de la dothiénentérie humaine. D'autres exemples de la même maladie expérimentale s'éloignent beaucoup

du tableau précédent, les uns par la gravité et la rapidité de la marche de la maladie, laquelle parcourt ses étapes entre quelques heures et trois ou quatre jours, les autres par la terminaison mortelle qui se montre spontanément du vingt-cinquième au trentième jour; d'autres enfin présentent des exemples de cas abortifs, les uns bien caractérisés et les autres frustes où l'infection s'accompagne d'un minimum de symptômes et d'une très faible élévation thermique. N'était l'épreuve positive du séro-diagnostic constatée vers le dixième jour, on laisserait passer inaperçue cette *fièvre typhoïde ambulatoire* du lapin. Il n'est pas jusqu'aux écarts de régime qui n'aient un rôle dans l'évolution de la maladie. La diète est relativement favorable; chez des animaux en voie de guérison, la reprise d'une alimentation copieuse a provoqué une diarrhée profuse et la mort est survenue dans un abaissement de tempéture.

Toxine soluble et sérum antitoxique de la fièvre typhoïde.

(Congrès de Madrid, avril 1898.)

Dans cette communication j'indique le mode de préparation, les caractères, et les principales propriétés physiques et chimiques de la toxine typhoïde soluble, apparaissant rapidement dans les milieux de culture et se détruisant bien vite par oxydation atmosphérique. J'ai étudié, avec M. Courtade, l'action de la toxine sur le système neuro-musculaire de la grenouille, sur la respiration du chien, sur la pression sanguine et sur le nombre et la force des battements cardiaques.

Un ou deux centimètres cubes de toxine, injectés sous la peau ou dans le péritoine de la grenouille, produisent des effets qui se montrent en quelques minutes si la toxine est très active, ou en vingt-cinq ou trente minutes, si elle est plus faible. C'est d'abord une paresse générale qui gêne la marche et le saut. Les mouvements deviennent de plus en plus difficiles et l'animal ne répond

à aucune excitation sensitive. Si on ouvre le thorax on voit le cœur battre très lentement, puis s'arrêter en diastole. La mort est la terminaison habituelle; cependant, même après une période d'immobilité complète, la grenouille peut revenir à la vie.

Pendant la durée de la paralysie, les muscles répondent très bien aux excitations faradiques. Si, avant l'injection on isole les nerfs lombaires et que par une ligature on serre les parties molles de manière à empêcher toute circulation dans les membres inférieurs, l'excitabilité musculaire persiste. Donc, la toxine typhique n'agit pas à la manière du curare. Elle n'agit pas non plus sur les filets nerveux, car, dans l'état paralytique, l'excitation du sciatique par le courant amène, comme à l'ordinaire, pour la même intensité, la contraction du gastrocnémien.

La cause de l'impotence musculaire réside dans l'altération des centres nerveux. On sait que la section de la tête d'une grenouille augmente l'irritabilité réflexe de la moelle. Si on pratique cette section sur la grenouille intoxiquée, on voit que l'irritabilité réflexe a disparu, et cependant, à ce moment même, l'excitation électrique, de la moelle, par action des cordons blancs, détermine encore des contractions très fortes dans les membres.

Les centres cérébraux ne sont paralysés qu'après que l'excitabilité médullaire n'existe plus.

La faiblesse et la diminution de fréquence des battements cardiaques peuvent être attribuées à la paralysie des ganglions du cœur. Alors même que cet organe est arrêté en diastole, on peut par des excitations, soit mécaniques, soit électriques, déterminer des contractions. Cette paralysie ganglionnaire est tardive et ne se montre qu'après que les centres médullaires et cérébraux sont atteints.

La médecine expérimentale confirme donc la justesse des vues de Liebermeister sur la valeur pronostique de l'état du pouls dans la fièvre typhoïde.

L'injection de 6 à 7 centimètres cubes de toxine dans la veine du chien amène, au bout de dix à quinze minutes, des modifications profondes dans l'état de la circulation et de la respiration. Le cœur précipite ses battements ; le pouls devient rapide et n'est plus influencé par les mouvements respiratoires. La pression s'abaisse peu à peu jusqu'à 4 ou 5 centimètres de mercure.

La respiration devient plus rapide, moins ample; elle peut doubler et même tripler de fréquence.

Ces phénomènes ne sont pas dus à l'hyperthermie ; car ils surviennent bien avant que la température ne s'élève. Ils débutent pendant la première heure, et augmentent pendant la seconde heure.

C'est à ce moment que la température commence à s'élever. Pendant cette augmentation, on voit la pression s'élever graduellement et monter de plusieurs centimètres de mercure ; mais elle n'atteint pas la hauteur primitive. Pendant cette élévation thermique, le pouls reste toujours fréquent et petit, et la respiration n'augmente pas d'étendue et ne diminue pas de fréquence.

Les vomissements surviennent habituellement pendant la première heure ; ils peuvent se répéter plusieurs fois durant le cours de l'expérience. Ces vomissements paraissent très pénibles et sont précédés d'agitations de l'animal en expérience; la respiration devient irrégulière et le cœur se ralentit. Le tracé de la pression présente alors de grandes oscillations.

Préparation du sérum antitoxique. — J'ai pu injecter des chevaux et les immuniser contre la toxine typhique, grâce à la libéralité de l'Institut Pasteur, qui a mis à ma disposition des animaux pour ces longues et coûteuses expériences.

Le cheval est très sensible à cette toxine, et son accoutumance est très lente et très pénible, entremêlée de périodes où la santé de l'animal décline et nécessite l'arrêt du traitement. J'ai injecté des chevaux pendant deux ou trois ans consécutifs, une fois par

huitaine ou par quinzaine, sans obtenir un degré d'immunisation solide. A chaque nouvelle injection l'animal réagit violemment, et on ne peut que très lentement augmenter les doses.

Cette toxine persiste longtemps dans le sang du cheval avant d'être modifiée. Deux mois après la dernière injection intra-veineuse, le sang du cheval est encore légèrement toxique; il faut attendre davantage pour le voir dépouillé entièrement de toxicité et ne renfermant que l'antitoxine.

L'antitoxine avec laquelle j'ai fait les expériences que je vais rapporter provient d'un cheval qui a été immunisé pendant deux ans, et qui a reçu dans ce laps de temps sous la peau et dans les veines plus de 6 litres de toxine. Son sérum possède des propriétés préventives et des propriétés thérapeutiques, contre l'infection et contre l'intoxication typhique.

Propriétés préventives. — Si on injecte à des cobayes, qui ont reçu la veille dans la peau 1/200, 1/100, 1/50 de centimètre cube de sérum antitoxique, la dose de toxine qui tue les cobayes en cinq ou six heures, les animaux qui ont reçu 1/50 de centimètre cube résistent; ceux à qui on a donné 1/200 de centimètre cube, vivent vingt-quatre heures; ceux qui ont reçu 1/100 de centimètre cube, survivent environ quarante-huit heures.

Si on injecte préventivement à des lapins de 1 000 à 1 200 grammes une dose de sérum égale à 1/20 ou 1/30 de centimètre cube, ils supportent une quantité de toxine qui tue les animaux témoins.

Dans toutes ces expériences, on remarque que les animaux qui ont, avant l'inoculation toxique, une tare organique quelconque, pseudo-tuberculose, psorospermie du lapin, ou simplement grossesse du cobaye, sont beaucoup moins résistants à la toxine; il faut, pour les protéger, une dose de sérum beaucoup plus grande que celle qui immunise les animaux sains.

Pour juger de la valeur préventive du sérum contre l'infection, inoculons sous la peau de l'oreille d'un lapin, qui, la veille,

a reçu 5 centimètres cubes de sérum, et sous la peau de l'oreille d'uu lapin neuf une émulsion de bacilles typhiques dans l'eau physiologique. Au bout de quelques heures, faisons avec une pipette fine des prises dans la boule d'œdème formée par l'inoculation de l'émulsion microbienne; sept heures après, on ne trouve presque plus de microbes libres dans le liquide pris sur le lapin qui a reçu le sérum. Les bacilles sont à peu près tous englobés par les phagocytes. L'exsudat étalé sur une lame, séché et coloré par le bleu de Kühne, montre les microbes ayant conservé leur forme bacillaire dans le protoplasma des leucocytes mononucléaires, tandis que, dans l'intérieur des leucocytes polynucléaires, ils se présentent sous la forme de grains ou de boules. Les deux variétés de phagocytes sanguins interviennent donc pour détruire les bacilles chez les animaux auxquels le sérum a conféré une immunité passive. Dans cette phagocytose, l'action des polynucléaires paraît seule capable d'amener la transformation en boule des microbes englobés. Cette constatation est tout à fait semblable à celle qui a été faite par M. Salimbeni dans l'étude de la destruction des vibrions cholériques chez les animaux immunisés contre le choléra.

Après ce même laps de temps, examinons le liquide de l'émulsion typhique introduite sous la peau de l'oreille du lapin neuf. Le résultat est tout à fait différent. Les microbes sont libres dans le liquide; ils ont conservé toute leur activité et leur mobilité. C'est à peine si, dans le champ de préparation, on constate la présence d'un ou deux lococytes mononucléaires qui commencent à phagocyter; les leucocytes polynucléaires sont encore absents.

La culture sur gouttes pendantes de l'exsudat pris au bout de sept heures sur le lapin qui a reçu le sérum ne se développe pas. Par conséquent, le sérum s'est montré doué d'un pouvoir anti-infectieux; il a fait rapidement englober et diriger les bacilles typhiques par les phagocytes.

Propriétés antitoxiques. — La valeur antitoxique pourra être

jugée chez les animaux qui, ayant reçu une dose de toxine sûrement mortelle en un temps donné, recevront, en outre, un traitement par le sérum, à des périodes qui s'éloigneront de plus en plus du moment de l'introduction du poison, c'est-à-dire, qui se rapprocheront de plus en plus du terme où la mort doit survenir. Il est facile de faire cette expérience sur un bon nombre d'animaux témoins et des animaux soumis à la sérothérapie. Injectons à quatre cobayes une dose de toxine mortelle en vingt à vingt-quatre heures. Prenons un autre lot de cobayes du même poids. Les témoins reçoivent un centimètre cube de toxine par 50 grammes de leur poids ; les cobayes qui seront traités reçoivent une dose de toxine plus forte, soit 1 gramme pour 40 grammes de leurs poids. Et puis d'heure en heure, injectons respectivement à chaque groupe une dose de sérum antitoxique qui va d'un quart à un, deux, trois, quatre centimètres cubes de sérum. Les témoins succombent en vingt heures. Les cobayes qui ont reçu une dose, même minime, de sérum, injectée plusieurs heures après l'introduction de la toxine, survivent. Plus on s'éloigne du moment de la pénétration du poison, plus la dose du sérum doit être grande pour être curatrice. Quatre et même cinq heures après le début de l'intoxication, mortelle en vingt heures, une dose de sérum antitoxique de un quart de centimètre cube, donnée à des cobayes, les fait résister à la toxine. Ceux des animaux qui ne résistent pas, malgré le traitement tardif par un quart de centimètre cube de sérum antitoxique, ont une survie qui atteint deux ou trois jours. Le sérum a donc un pouvoir antitoxique.

Armé de ces expériences, j'ai pu injecter à l'homme atteint de la fièvre typhoïde du sérum antitoxique. La valeur de ce nouveau mode de traitement ne peut se juger que par l'étude de statistiques et d'observations nombreuses.

Sérothérapie anti-typhique.

Dans la seconde édition de ma monographie « la fièvre typhoïde » (*Traité de médecine* de Bouchard et Brissaud), je donne les renseignements suivants :

J'ai réuni jusqu'à présent 70 cas de fièvre typhoïde traités par le sérum antityphique, soit seul, soit associé à des lotions froides ou des bains. Sur ce nombre, quatre malades sont morts. Les causes de la mort ont été les suivantes :

Thrombose cérébrale	1
Perforation intestinale	1
Collapsus cardiaque	1
Phlegmon diffus consécutif à une injection d'eau salée après hémorrhagie intestinale	1
	4

Je me hâte d'ajouter qu'on ne peut tirer de cette statistique aucune conclusion, sinon que l'emploi de ce moyen thérapeutique n'a pas été suivi d'une mortalité plus forte qu'à l'ordinaire, puisque précisément celle-ci est restée à un chiffre au-dessous de la normale. Pour invoquer l'utilité de la médication, il faudra juger sur une statistique plus nombreuse ; il faudra surtout utiliser un sérum qui jouisse de propriétés antitoxiques plus fortes. On peut cependant penser dès maintenant que le sérum possède une action spécifique ; on en trouve, je crois, la démonstration dans le fait suivant. Quand, après quelques jours d'apyrexie, la température se relève un peu et fait prévoir l'apparition d'une rechute, que cette rechute est caractérisée, non pas seulement par l'élévation de la température, mais surtout par le retour dans l'urine de la diazo-réaction qui avait déjà disparu, l'injection de 10 à 20 centimètres cubes de sérum antityphique met fin à la poussée fébrile et fait disparaître la réaction diazoïque.

Lorsqu'il s'agit d'un cas léger, la médication sérothérapique amène dans les heures qui suivent un abaissement marqué de la température, un ralentissement du pouls, un mieux-être de l'état général, et la défervescence se fait aussitôt, régulièrement, par un abaissement quotidien. La maladie est abrégée et l'évolution comme refrénée. En effet, la convalescence ne s'installe pas suivant les conditions ordinaires avec cortège habituel de symptômes observés en pareil cas, c'est-à-dire la polyurie précédant ou suivant immédiatement la chute définitive de la température. Dans la défervescence précoce provoquée par l'intervention du sérum, l'urine reste rare pendant plusieurs jours encore après le début de l'apyrexie. Elle n'est pas albumineuse. Un autre fait montre l'abréviation anormale de la maladie, c'est la fréquence et la facilité des rechutes, qui d'ailleurs et dans tous les cas sans exception se sont montrées très bénignes. Lorsque le malade n'est plus sous l'influence protectrice du sérum et qu'il survient chez lui une perturbation de la santé, — même sous l'influence d'un léger érythème sérothérapique, — une rechute se dessine. Il semble qu'un certain nombre de microbes, échappés à une destruction qui était restée incomplète par le défaut de la quantité ou de l'activité du sérum, se mettent à repulluler. L'intervention du sérum modère et arrête de nouveau cette rechute.

Les tracés suivants (fig. 1) enregistrent les températures quotidiennes qui sont la moyenne de huit températures prises de trois en trois heures. On y lit facilement (tracé I) l'abaissement de la fièvre à la suite des premières injections de sérum, la survenance d'un érythème quinze jours plus tard avec huit jours de guérison et consécutivement l'apparition d'une rechute, qui est maîtrisée et arrêtée définitivement par de nouvelles injections de sérum.

Le tracé II montre aussi les tentatives de retour de la fièvre après quelques jours d'apyrexie et l'arrêt immédiat des élévations thermiques sous l'influence d'une petite quantité de sérum.

Dans le tracé III la dose du sérum injecté a été faible; la tem-

pérature n'est descendue que péniblement, par à-coups. A plusieurs reprises des tentatives de rechute se sont manifestées; une d'entre elles a fini par évoluer après une petite poussée de furoncles.

Dans les cas graves, l'intervention du sérum n'amène pas toujours une rémission immédiate, comme dans les cas légers. A la suite de l'injection sérothérapique, il se produit soit un abaissement pendant deux ou trois jours, puis la courbe reste stationnaire et il faut intervenir avec de nouvelles doses de sérum (tracé IV) pour entraîner l'abaissement régulier de cette courbe, soit même pendant deux ou trois jours une élévation de la température qui descend ensuite (tracé V). Cette hyperthermie est manifeste surtout le lendemain de l'injection; elle ne se voit, je le répète, que dans les formes graves et elle est le résultat d'un conflit violent entre les microbes qui ont envahi le corps et les cellules phagocytaires excitées par le sérum. On en a la preuve dans l'augmentation pendant deux ou trois jours de l'intensité de la réaction diazoïque. Au bout de ce laps de temps, la température baisse franchement, comme dans le tracé V.

En résumé, les faits montrent que cette sérothérapie n'est pas offensive, et qu'elle agit sur l'évolution de l'infection.

Elle raccourcit notablement la durée de la maladie. Je n'ai jamais vu, dans les cas traités par le sérum, même dans les formes les plus graves, la période d'état durer longtemps, comme il arrive souvent avec la méthode de Brand la plus rigoureusement appliquée.

Elle a les inconvénients de la sérothérapie en général, c'est-à-dire qu'elle peut provoquer l'apparition d'érythèmes; mais les inconvénients sont très inférieurs aux avantages et ils le seront encore plus lorsqu'on possédera un sérum antityphique doué d'un pouvoir préventif et antitoxique plus puissant. Sur 70 cas, j'ai observé une seule fois la perforation de l'intestin, encore s'est-elle montrée deux jours après l'injection du sérum. Je crois qu'un des avantages de cette médication sera d'assurer précisément la

prévention des nécroses locales profondes des follicules et des plaques de Peyer. La puissance anti-infectieuse se fera sentir dans la résistance de phagocytes qui infiltrent le tissu lymphoïde de la muqueuse, et la destruction des éléments des tuniques intestinales sera modérée et réduite à une limite qui ne menacera plus la totalité de la paroi. C'est une espérance à laquelle conduisent et l'observation clinique et les constatations expérimentales.

Note sur la dégénérescence hyaline du cœur dans l'empoisonnement typhique.

(Communication au Congrès international de médecine. Paris, 1900.)

J'ai étudié dans ce travail les lésions du cœur provoquées par la fièvre typhoïde chez l'homme et les lésions cardiaques créées chez le cobaye par des injections faibles et répétées pendant des mois, de toxine typhoïde soluble.

Les résultats de mon étude expérimentale sont les suivants :

1° La myocardite scléreuse interstitielle n'est pas provoquée par la prolifération du tissu conjonctif comme le disent les auteurs, mais par une transformation spéciale de la fibre musculaire. C'est une dégénérescence hyaline ainsi que le démontrent les examens par la méthode de Van Giesson ;

2° Les ganglions intra-cardiaques participent à la lésion. La méthode de Nissl permet de constater la chromatolyse et finalement la destruction d'un grand nombre des cellules nerveuses de ces ganglions ;

3° L'intoxication typhique lente provoque de l'aortite chronique commençant par une dégénérescence hyaline de la tunique interne.

Voici quelques détails sur le processus histologique de ces altérations.

A l'œil nu les lésions ont varié suivant l'ancienneté de l'intoxication ; elles consistaient pour les états aigus et subaigus dans

une congestion du myocarde due à la présence d'hémorrhagies endo-péri, et myocardiques. Dans les cas anciens, le cœur était augmenté de volume, dur et scléreux à la coupe, d'apparence bizarre. Il y avait parfois de la péricardite avec épanchement.

Examen microscopique. — Animaux morts spontanément ou sacrifiés, dans une période de temps variant entre vingt-quatre heures et un mois et demi. Pendant les premiers jours, les lésions sont particulièrement marquées sur les petits vaisseaux : on note une congestion des capillaires; çà et là d'énormes dilatations ayant abouti à des épanchements d'hématies et de quelques globules blancs entre les fibres musculaires dissociées; un œdème autour des gros vaisseaux, et une infiltration leucocytaire de leur tunique moyenne; enfin une tuméfaction accompagnée parfois de vésiculation des cellules endothéliales de la couche interne. Quelques capillaires sont obstrués par des dépôts de fibrine et de globules blancs.

Les altérations des fibres musculaires sont déjà très manifestes chez les animaux qui ont survécu une quinzaine de jours. Elles consistent dans une altération de la striation transversale, ou état granuleux de la fibre avec aspect grillagé. Ses traits scalariformes sont très accusés comme si la dissociation segmentaire était proche. Ses noyaux paraissent intacts. Vers le 40e jour, la tuméfaction des fibres et leur état granuleux se sont accentués. Les noyaux se sont entourés d'une cavité. Beaucoup de fibrilles musculaires se trouvent dissociées par l'œdème, certaines sont comme coagulées et présentent, colorées par la méthode de Van Giesson (fuchsine acide dans une solution aqueuse d'acide picrique), une teinte franchement rouge, tandis que les fibres moins altérées prennent une teinte rougeâtre.

Les lésions du tissu conjonctif ne sont représentées que par de l'œdème et par une infiltration leucocytique d'ailleurs peu considérable.

A partir du 4e mois, quand les injections de toxine ont été

supprimées, les phénomènes congestifs proprement dits diminuent dans le myocarde, bien qu'il persiste çà et là des foyers d'hémorrhagie avec globules rouges conservés. Dans les mailles du tissu conjonctif, surtout en certains points et dans les vaisseaux capillaires, on trouve un grand nombre de globules blancs. Ses lésions principales portent sur les fibres musculaires, un grand nombre de celles-ci ont perdu leur striation normale, elles sont devenues opaques, cassantes; ainsi que leurs noyaux, elles prennent mal la matière colorante.

Au bout de cinq mois on constate encore la présence d'hémorrhagies dans le parenchyme. Les fibres musculaires sont profondément altérées; les lésions ne siègent pas indifféremment dans tout le muscle : elles sont constatables partout, mais plus développées dans certains foyers. En quelques points la fibre musculaire est augmentée un peu de volume par hypertrophie du protoplasma, tandis que la substance striée proprement dite a diminué de quantité; en d'autres la cellule a beaucoup diminué de volume et n'est plus représentée que par une petite quantité de protoplasme munie d'un noyau (myophage). Les leucocytes sont nombreux dans les capillaires et on les trouve en grand nombre dans des foyers de désintégration de la substance musculaire. Dans la période qui s'écoule entre sept mois et un an les lésions que l'on constate dans le muscle cardiaque deviennent alors très particulières; elles sont caractérisées surtout par une dégénérescence hyaline qui frappe en certains points les cellules musculaires et les capillaires et qui transforme le muscle en un cœur scléreux. On trouve sans doute dans le cœur, même à ces périodes tardives, des foyers de désintégration musculaire avec diminution du volume de la fibre, perte plus ou moins complète de sa striation, prolifération de noyaux musculaires et surtout infiltration leucocytique. Mais ce que l'on trouve surtout, en certaines places, ce sont des plaques de sclérose siégeant soit dans l'épaisseur du ventricule, soit dans les gros piliers du cœur, plaques colorées en rouge in-

tense par la méthode de Van Giesson. Ces plaques paraissent tout d'abord être formées de tissu conjonctif adulte, mais un examen plus attentif permet de constater, surtout quand on peut suivre la lésion se propageant longitudinalement dans une fibre, que cette sclérose n'est que le résultat d'une coagulation particulière, coagulation qui se propage soit en bloc dans toute la fibre, soit progressivement de la périphérie au centre. Le noyau est touché le dernier et bien souvent on reconnaît dans ces foyers de sclérose encore jeunes la présence de noyaux musculaires diminués de volume pouvant en imposer pour l'existence de cellules du tissu conjonctif. Parfois cette dégénérescence hyaline ne réunit pas dans un bloc compact toutes les parties constituantes d'une fibre, de sorte que les fibrilles séparées, devenues hyalines, onduleuses parce que leur diamètre est agrandi dans le sens longitudinal et transversal ressemblent à des trousseaux de tissu conjonctif. En d'autres points la dégénérescence hyaline est complète; elle a frappé la fibre musculaire, la plupart des noyaux, les vaisseaux capillaires et leur contenu, et elle constitue un tissu de sclérose disséminé d'une façon irrégulière sans rapport précis avec le cheminement des vaisseaux. Peut-être la cause de cette distribution est-elle en rapport avec les lésions des ganglions nerveux intra-cardiaques dont je parlerai plus tard.

La dégénérescence hyaline frappe aussi la tunique externe des vaisseaux du myocarde et les fibres musculaires lisses de la tunique moyenne, car la tunique interne n'est guère représentée que par la couche de cellules endothéliales qui tapisse la face profonde de la tunique moyenne. Sous le coup de cette même dégénérescence les tuniques de l'aorte peuvent subir des épaississements localisés aboutissant à la création de saillies dans la lumière du vaisseau. Ces tuméfactions constituent de véritables plaques dont la surface la plus profonde en contact avec le sang a subi presque tout entière la dégénérescence hyaline.

Quand on pratique dans les cœurs ainsi sclérosés des coupes

méthodiques suffisamment nombreuses et qu'on les colore par le bleu de méthylène, on rencontre les ganglions nerveux intracardiaques qui présentent — par comparaison avec les ganglions d'un cœur sain — des lésions très manifestes. Celles-ci sont caractérisées par la diminution du nombre et du volume des cellules nerveuses et surtout par l'état de beaucoup d'entre elles envahies par des globules blancs. A un degré près, les lésions ressemblent à celles que Van Gehuchten a décrites dans le ganglion plexiforme du pneumogastrique chez les chiens morts de rage.

Il est bien évident que cette altération anatomique des cellules nerveuses doit jouer un rôle important dans la distribution de la sclérose intra-myocardique et provoquer des troubles trophiques qui ne sont qu'indirectement d'origine toxique. Cette lésion fournit aussi une explication plausible de bien des manifestations cliniques observées chez les individus frappés d'une sclérose du myocarde. Avec une dégénérescence hyaline du cœur, pourvu qu'elle soit partielle, la santé des individus atteints peut se maintenir relativement satisfaisante pendant un temps prolongé. Souvent alors on assiste à l'apparition brusque de troubles cardiaques qui aboutissent vite à l'asystolie et qui ont eu pour point de départ un surmenage, une intoxication ou simplement des secousses morales. Les altérations anatomiques constatées dans le myocarde ne donnent pas la clef de la pathogénie d'accidents aussi rapides dans leur évolution; il est probable que ceux-ci dépendent des modifications survenues dans les cellules ganglionnaires nerveuses dont l'intégrité déjà chancelante a subi récemment un choc grave.

Les lésions dont je viens de parler ne se rencontrent pas seulement dans les cœurs d'animaux soumis à des intoxications expérimentales. Dans le cœur des malades qui ont succombé à une fièvre typhoïde grave et prolongée on trouve des altérations qui se rapprochent beaucoup, au degré près, des précédentes. En certains points, indépendamment de la congestion vasculaire avec

accumulation de leucocytes, on trouve de la dégénérescence hyaline des capillaires et de certaines fibres musculaires surtout à leur périphérie. Ces lésions sont plus particulièrement accusées dans les régions du muscle qui avoisinent l'endocarde. Quelques fibres présentent une altération spéciale : la fente, à la partie centrale de la fibre, du tissu strié en une masse compacte qui par la coloration de Van Giesson ne prend pas la teinte rouge de la fuchsine, mais la couleur violette de l'hématoxyline. Lorsqu'on a suivi pas à pas, dans les recherches expérimentales, la création des lésions scléreuses dont je viens de parler, il devient facile d'étudier chez l'homme les modifications du cœur qui sont décrites sous le nom de myocardites scléreuses. Ces myocardites s'observent chez les personnes âgées et surtout chez celles qui sont atteintes d'artério-sclérose. L'examen attentif des coupes de ces organes, colorées par la méthode de Van Giesson, montre que la plupart des zones et plaques de sclérose sont formées non de tissu conjonctif adulte et fibreux mais d'une modification des capillaires et des fibres musculaires caractérisée par une coagulation spéciale de ces éléments, c'est-à-dire par une dégénérescence hyaline.

Action des toxines microbiennes sur le cœur isolé.

(En collaboration avec M. le Dr Lamy.)

(Congrès international de médecine de Paris 1900.)

On connaît les effets généraux des toxines microbiennes, ainsi que les lésions qu'elles engendrent dans les organes. Mais on a très peu étudié les effets physiologiques de ces poisons. Nous avons pensé qu'il y aurait grand intérêt à appliquer à cette étude les procédés d'analyse expérimentale qu'on a employés pour les poisons d'origine végétale ou minérale (curare, strychnine, cocaïne, chloral, etc.).

C'est dans ce but que nous avons appliqué la méthode des cir-

culations artificielles dans le cœur isolé de la tortue, à l'étude de la toxine typhique et de la toxine diphtérique.

La principale difficulté que l'on rencontre dans ce genre de recherches réside dans la *période latente* qui précède toujours ici l'apparition des premiers effets toxiques. Si bien qu'en faisant agir sur le cœur isolé des doses de poison correspondant aux doses minima nécessaires pour tuer le lapin ou le cobaye, on n'observe aucun changement dans le fonctionnement du cœur, — ou du moins les changements observés sont trop tardifs pour qu'on puisse tirer des conclusions d'expériences de ce genre.

En employant des doses massives, au contraire, on abrège la durée de cette période latente; et l'on constate que les toxines en question agissent directement sur le cœur. Ainsi, en additionnant le liquide qui sert à entretenir la circulation artificielle (sang défibriné de lapin) de toxine typhique, dans la proportion de 2 centimètre cubes pour 10 de sang, nous arrivons à tuer le cœur dans un laps de temps qui varie de une à deux heures. Le cœur s'arrête en paralysie diastolique, après avoir présenté la plupart du temps un ralentissement considérable. Une fois arrêté, il est définitivement inexcitable par tous les moyens connus, ce qui montre bien qu'il s'agit d'une intoxication véritable. Même résultat avec la toxine diphtérique, à cela près que le cœur s'arrête en systole. Durant toute la période latente, qui peut se prolonger trois quarts d'heure, une heure et plus, le cœur fonctionne comme à l'état normal.

Nous nous sommes demandé si cette période latente ne pourrait pas être supprimée par le contact préalable, prolongé *in vitro*, du sang défibriné avec la toxine. Et dans ce but, nous avons mis plusieurs heures à l'étuve le sang destiné à la circulation artificielle, additionné du poison dans les proportions indiquées. Le résultat est négatif; et l'on n'observe pas plus d'effet toxique immédiat que dans le cas précédent.

Nous avons fait alors la même recherche *in vivo*, c'est-à-dire

en injectant la toxine dans les veines du lapin, et en saignant celui-ci plusieurs heures après, pour employer son sang défibriné à alimenter le cœur de tortue séparé de l'animal. Ici l'effet toxique est immédiat; il se manifeste au premier contact du sang toxiné avec le cœur. Mais à une condition expresse, c'est que l'animal inoculé soit saigné au moment précis de la *réaction*.

Fait curieux et bien inattendu, la réaction manifestée par le cœur ici est tout autre que l'effet obtenu par le contact direct de la toxine. Dans ce cas, en effet, affaiblissement progressif des systoles, aboutissant à la paralysie définitive, précédée en général d'un grand ralentissement : tels étaient les phénomènes constatés. Ici, au contraire, accélération considérable du cœur, qui, de une contraction toutes les six à huit secondes, en moyenne, monte à une systole toutes les 2 secondes, voire même une systole par seconde — souvent augmentation du débit — accroissement d'énergie du myocarde qui reste contracté, ne se distendant que faiblement entre chaque systole : en somme, effet excito-cardiaque manifeste.

Comment expliquer ce fait singulier que le sang d'un animal inoculé avec une toxine exerce sur le cœur une action exactement opposée à celle de la toxine mise en contact direct de cet organe? Après avoir discuté les diverses hypothèses que l'on peut proposer, nous avons conclu que l'on avait affaire, dans ce cas, non à la toxine modifiée par son passage à travers l'animal, mais à une substance nouvelle fabriquée par l'organisme sous l'influence du poison injecté, à un *anticorps*, si l'on veut, dont la présence dans le sang serait liée aux phénomènes de la réaction, et qui aurait pour effet, en ce qui concerne le cœur, de lutter contre les phénomènes paralysants du poison typhique ou diphtérique.

Note sur la formule hémo-leucocytaire de l'érysipèle.
(En collaboration avec M. Rey.)
(Société de Biologie, 18 février 1899.)

Dans l'érysipèle, comme dans la plupart des maladies infectieuses, les médecins jugent de l'état général du malade par un petit nombre de signes tirés de l'examen du pouls, de la température, de l'état des forces, etc. Ces signes fournissent sans doute des renseignements précieux, mais ils ont l'inconvénient d'être tous sous la dépendance du système nerveux, de n'obéir qu'à la sensibilité de celui-ci, et de se montrer, par conséquent, dans bien des cas, ou frustes ou tardifs.

A cette première méthode d'investigation clinique, il est utile d'en ajouter une autre : l'inspection sur une préparation microscopique de l'état du sang, qui permet, dans une certaine mesure, par l'étude des réactions que montre ce tissu liquide, de préjuger l'action qu'il subit.

Pour fournir des renseignements précis, la leucocytose doit être envisagée dans l'érysipèle au point de vue de sa tenue générale en globules blancs et de la proportionnalité des diverses espèces de leucocytes qui entrent dans sa composition. Elle est quantitative et qualitative. Nos observations nous ont conduit aux conclusions suivantes :

1° Il y a dans l'érysipèle une concordance entre la courbe de la température et celle de la leucocytose totale; à l'élévation de l'une correspond l'élévation de l'autre; mais la relation n'affecte pas des caractères d'étroite solidarité; parfois les centres thermiques peuvent être peu influencés, tandis que la venue des leucocytes dans le sang est nombreuse; parfois c'est le phénomène inverse qui s'observe;

2° L'abaissement du chiffre de la leucocytose précède souvent l'abaissement du chiffre thermique. Les leucocytes paraissent

doués d'une sensibilité plus vive que celle des centres nerveux pour apprécier la dose de toxine contenue dans le sang.

3° La proportionnalité des diverses espèces de globules blancs compris dans un chiffre donné, c'est-à-dire l'étude du pourcentage, fournit des renseignements très utiles qui varient avec les âges et les formes de la maladie.

Chez les adultes qui guérissent (la numération étant faite à partir du troisième jour de la maladie), les polynucléaires subissent jusqu'à la guérison confirmée une diminution de nombre constante.

Le nombre des grands mononucléaires peu modifié pendant la période fébrile s'accroît à la veille ou au début de la défervescence.

La courbe des lymphocytes marche en sens inverse de celle des polynucléaires. La richesse du sang en petits lymphocytes est le vrai témoin de la guérison solide.

Les éosinophiles absents en général pendant la période fébrile reparaissent au moment de la défervescence et parfois en assez grand nombre;

4° Chez le vieillard, la formule hémo-leucocytaire se fait remarquer par l'élévation du chiffre de la proportion des polynucléaires; chez l'enfant, par l'abondance des lymphocytes surtout au moment de la défervescence;

5° Les cas devant aboutir à une mort prochaine, présentent une hyperleucocytose qui dépasse toujours le chiffre de 12000 et une hyperpolynucléose qui atteint et dépasse la proportion de 92 p. 100;

6° La persistance à un chiffre élevé ou le retour brusque d'une polynucléose dans le cours d'une convalescence annoncent l'imminence d'une rechute.

De l'examen de nos courbes on peut conclure que la richesse de la leucocytose, et surtout de la polynucléose est dans l'érysipèle en rapport étroit avec l'état de gravité de la maladie. Plus

forte est la proportion de toxine dans le sang, plus grand est le nombre des globules blancs attirés. Si le résultat de cette invasion phagocytaire du liquide sanguin n'est pas obligatoirement curatif, c'est que la cause de la mort dans l'érysipèle ne réside pas dans l'infection sanguine; elle prend son origine le plus souvent dans les lésions d'organes et en particulier dans le développement d'une culture streptococcique intra-céphalo-rachidienne. Lorsque cette culture est réalisée, le microbe à l'abri des leucocytes actionne directement les centres nerveux par ses produits de sécrétion; la leucocytose sanguine est désormais impuissante.

Une épidémie de paralysie ascendante chez les aliénés, rappelant le Béri-Béri.

(En collaboration avec M. Ramond.)

(*Annales de l'Institut Pasteur*, 1898.)

Dans la seconde moitié du siècle dernier, sous l'influence des travaux de Th. Roussel, l'histoire de la pellagre a vivement attiré l'attention des médecins et des hygiénistes. Trois groupes principaux de symptômes occupaient une place si prépondérante dans le tableau clinique de cette maladie, les troubles de la motilité, ceux des fonctions digestives et les érythèmes cutanés, qu'on en vint à considérer le trépied pellagreux comme la marque indélébile nécessaire et *suffisante* pour légitimer le diagnostic de pellagre. L'histoire de cette maladie ne tarda pas à se compliquer et à s'obscurcir. On vit la pellagre où elle n'était pas.

Un médecin de l'asile d'aliénés de Sainte-Gemmes-sur-Loire, le Dr Billod, décrivit une pellagre aiguë observée sur ses malades. L'opinion de Billod, exposée dans diverses communications faites à l'Académie, et plus tard, dans un livre, ne rallia pas tous les suffrages.

Une épidémie semblable éclata dans le même asile de Sainte-Gemmes en 1896 et 1897.

Chargé par le ministre de l'Intérieur de procéder à une enquête, je publiai le résultat de celle-ci dans les *Annales de l'Institut Pasteur*. En voici le résumé :

« Pendant l'été de 1897, de mai à octobre, une épidémie a éclaté à l'asile d'aliénés de Sainte-Gemmes-sur-Loire, elle a atteint 150 personnes et en a tué environ 40.

Cette maladie se traduisait par des modifications de la peau, des troubles digestifs, des perturbations nerveuses qui faisaient penser à la pellagre ; elle montrait encore des œdèmes, des atrophies musculaires intenses, des douleurs, des phénomènes de paralysie ascendante, la perte des réflexes tendineux qui la rapprochaient du Béri-Béri de l'Extrême-Orient.

Elle s'attaquait enfin à une certaine classe de la population de l'asile, les indigents ; elle frappait d'une manière plus généralisée certaines salles de malades, comme si la contagion jouait un rôle dans sa genèse.

Au mois de mai 1897, on remarqua chez les épileptiques internés à l'asile une mortalité inaccoutumée. Les malades mouraient au milieu de crises convulsives répétées, et leurs corps étaient atteints d'une enflure notable. L'éveil donné, on rechercha chez les autres malades l'existence de cet œdème, et on l'observa fréquemment chez les idiots, les épileptiques et les mélancoliques de la section des indigents. Cet œdème était, dans l'immense majorité des cas, le phénomène morbide appréciable. Il apparaissait le soir sur les pieds et dans les régions malléolaires et prétibiales. Il envahissait successivement les jambes, les cuisses, les lombes, où il constituait une épaisse cuirasse, il gagnait enfin les membres supérieurs, la poitrine, la face, le scrotum et même les cavités séreuses. Le gonflement des replis aryténo-épiglottiques a été observé. Il se manifestait surtout dans les régions déclives. Cet œdème de la peau et du tissu cellulaire affectait la particu-

larité remarquable d'être dur, et de ne pas conserver l'empreinte du doigt qui le pressait.

Déjà, à ce moment, les battements du cœur étaient désordonnés, rapides, s'élevant à 100, 140 pulsations par minute, sans fièvre bien manifeste. A mesure que la maladie progressait, le pouls devenait ordinairement plus rapide et plus misérable. Rarement il était ralenti.

En même temps que l'œdème, d'autres phénomènes apparaissaient. C'étaient de fréquentes nausées, surtout le matin au lever, du boquet, des vomissements, malgré l'état de la langue qui était parfois saburrale et souvent d'apparence normale, ne s'accompagnant pas d'anorexie; au contraire, les malades témoignaient d'une certaine avidité pour la nourriture. La constipation accompagnée de légères coliques et de météorisme était plus fréquente que la diarrhée. Les vertiges étaient constants. Les malades se plaignaient de ressentir des douleurs dans les reins, dans les côtés, autour de la ceinture; ils accusaient surtout la sensation d'un poids qui les oppressait au-devant du sternum.

Cependant les forces étaient conservées, la station debout et la marche étaient possibles. Un examen attentif permettait de constater chez quelques malades un léger trouble dans la coordination motrice des jambes. Les réflexes tendineux étaient diminués. Parfois, mais non toujours, l'urine contenait de l'albumine.

Ce phénomène plus frappant était constaté déjà. Bon nombre de malades présentaient dans les parties découvertes de la peau, à la face et sur le dos des mains, une teinte brunâtre absolument semblable à celle qu'on voit sur la peau des hommes astreints aux travaux des champs.

Ces divers phénomènes morbides caractérisaient la première période de la maladie. Celle-ci pouvait être longue, les symptômes persistaient en l'état un mois ou deux.

Dans les cas les plus heureux, ils s'amendaient peu à peu, et le malade entrait en convalescence. Celle-ci était entrecoupée de

retours offensifs de l'œdème, qui obligeait le patient à reprendre le lit pour quelques jours.

Les signes de paralysie s'accentuaient souvent d'une manière plus ou moins brusque. Chez quelques malades la station devenait de plus en plus difficile; dans le cours d'un mouvement, les jambes se dérobaient sous le corps; chez d'autres, les signes de cette paralysie frappaient brutalement avant tout autre phénomène prémonitoire, cutané ou digestif.

Quelle que fût la progression du début, arrivés dans cette période paralytique, les patients étaient dans l'impossibilité de marcher seuls ou de se tenir debout. Soutenus par un aide, ils lançaient les jambes en avant à la façon des ataxiques, et les pieds glissaient sur le parquet, la pointe tournée en dedans, le bord interne légèrement élevé et la face supérieure bombée. Assis, le malade laissait flotter ses jambes, qui subissaient, comme celles d'un polichinelle, les mouvements imprimés.

Le malade qui pouvait encore progresser ne le faisait qu'en prenant un point d'appui avec les mains. Le corps courbé, la tête en avant, il s'avançait en traînant les pieds qu'il heurtait par saccades l'un contre l'autre. S'il tombait, il lui fallait le secours d'une aide pour se remettre dans son lit. Plusieurs présentaient le signe de Romberg. Chez tous, les réflexes patellaires étaient abolis, les reflexes cutanés ne disparaissaient qu'à la période ultime.

La paralysie s'étendait parfois au rectum et à la vessie. Le cathétérisme devenait nécessaire. Sur 150 malades atteints, le tiers a été paralysé.

Chez plusieurs sujets, un notamment, dont nous avons fait l'autopsie, la paralysie a présenté une marche ascendante progressive et rapide. Les membres supérieurs comme les inférieurs étaient dans la résolution complète. Le diaphragme a été paralysé, et la scène s'est terminée lentement par des phénomènes asphyxiques et cardiaques, tels qu'on les voit dans les lésions bulbaires.

Ces paralysies avaient un caractère particulier; elles s'accom-

pagnaient d'atrophies musculaires intenses et de troubles marqués de la sensibilité. Dès le début, l'atrophie frappait symétriquement les muscles des jambes, des cuisses, des bras; les fléchisseurs résistaient mieux que les extenseurs. Les muscles réduits, flasques, ballottants, étaient le siège de douleurs spontanées, sous la forme de fourmillements incessants, de crampes, de tiraillements extrêmement pénibles. La pression des masses musculaires atteintes arrachait des cris aux malades. On constatait parfois l'hyperesthésie ou l'anesthésie de la peau, plus rarement, la perte du sens musculaire.

La vaso-motricité présentait des troubles profonds. Couché, un paralytique offrait une teinte normale de la peau; mis debout, la moitié inférieure de son corps se couvrait en quelques instants d'une couleur écarlate.

L'examen ophthalmoscopique a été pratiqué chez la plupart des malades par M. le D[r] Motais, d'Angers. Chez tous, même les plus atteints, la pupille était normale et intacte. Ce médecin a constaté de l'hypermétropie chez quelques sujets, et une amblyopie marquée chez une femme d'une cinquantaine d'années.

A cette période de troubles trophiques musculaires, certaines régions de la peau étaient profondément touchées et présentaient des lésions qui se rapprochaient beaucoup de celles de la pellagre. Sur le dos des mains, des plaques d'érythème, roses d'abord, rouges ensuite, apparaissaient. Très irrégulières de forme et d'étendue, elles pouvaient envahir toute la face dorsale des mains et des poignets. A leur niveau, les malades accusaient une sensation de démangeaison, puis de brûlure. Sur ces plaques érythémateuses, des phlyctènes s'élevaient et se desséchaient rapidement, laissant de larges squames fendillées, très adhérentes à la peau. Leur desquamation mettait à jour une peau rouge par endroits, blanche en d'autres, comme cicatricielle.

Les troubles trophiques ne se limitaient point là. Il y avait fréquemment des eschares du sacrum, quelquefois du purpura et des

ecchymoses. Trois malades ont été pris, sans trace de rougeur ni d'empâtement articulaire, d'une lésion des jointures, deux fois au genou, une fois à l'épaule. Le début s'est fait progressivement par des douleurs vives dans les articulations atteintes. La palpation, très douloureuse, permettait de reconnaître la présence d'un épanchement considérable, on ne percevait pas de froissements articulaires.

Parvenue à cette période atrophique, l'évolution de la maladie variait suivant les cas. Chez certains malades les douleurs musculaires et les troubles trophiques diminuaient progressivement, le malade parvenait peu à peu à se lever et à marcher. Pendant le cours de l'atrophie musculaire il se créait des positions vicieuses sous l'influence du tonus des fléchisseurs, qui n'était pas contrebalancé par celui des muscles antagonistes; des rétractions tendineuses s'installaient avec leurs conséquences : les figures 1 et 3 de la planche VI montrent des faits de ce genre.

Chez d'autres, au contraire, les symptômes nerveux au lieu de s'amender ne faisaient que s'accroître. Les troubles gastriques, cardiaques et respiratoires se montraient plus marqués. Les vomissements reparaissaient. Le pouls devenait misérable, imperceptible, très fréquent et fournissait 150 pulsations et au delà. On voyait la respiration se précipiter, le diaphragme se paralyser, les mucosités s'accumuler dans les bronches; le malade ne pouvait plus expectorer ni même déglutir. L'agonie commençait et durait quelques jours, accompagnée de sueurs profuses, parfois odorantes. Il n'y avait pas de fièvre. Il est à remarquer, en effet, que dans cette maladie où les perturbations nerveuses étaient si profondes, les modifications thermiques n'occupaient qu'une place modeste. Au début de la maladie, dans les formes à marche rapide, on constatait assez souvent une fièvre de quelques jours de durée ne dépassant pas 39°, puis la maladie évoluait apyrétique. Dans les périodes ultimes de l'affection, quand des complications dues le plus souvent aux eschares du sacrum se développent, il n'était

pas rare de voir la température s'élever; il était difficile en pareil cas de ne pas accorder, dans la genèse de cette fièvre, une part importante à l'infection secondaire.

Les autopsies que j'ai pratiquées à l'asile de Sainte-Gemmes m'ont montré que les lésions présentées par les individus ayant succombé à cette épidémie n'étaient pas du tout celles de la pellagre. Elles consistaient essentiellement dans une polynévrite ayant frappé la plupart des nerfs périphériques et aussi le pneumogastrique; de plus, les cellules des cornes antérieures de la moelle portaient des altérations dégénératives très accusées.

J'ai retiré dans tous les cas par la culture du système nerveux un bacille du genre proteus. Inoculé sous la peau de lapin, ce microbe, *lorsqu'il est très virulent*, fait périr les animaux avec de la paralysie ascendante et de la suppuration méningée. Sa toxine soluble provoque également des paralysies. Ce microbe est-il étroitement spécifique? La question reste sans réponse précise. On sait, d'ailleurs, que certains microbes, germes banals, peuvent, par une culture répétée dans certains tissus, acquérir des qualités pathogènes électives presque spécifiques pour ces tissus.

Peut-être en est-il de même pour cette variété de proteus que j'ai rencontrée dans ces cas. Ce germe, au moins dans les premiers temps de l'épidémie, n'a trouvé de terrain favorable que dans le système nerveux des aliénés indigents épuisés par une alimentation insuffisante.

Il est en effet à remarquer que des épidémies semblables à celle dont je viens de parler et rappelant l'évolution clinique du Béri-Béri ne s'observent pas seulement dans les asiles d'aliénés de France (Bretagne, Anjou) mais aussi dans d'autres pays.

Les faits qui ont été signalés récemment dans un asile d'aliénés d'Irlande offrent, à l'égard de l'épidémie qui nous occupe, de curieux enseignements.

Depuis 1894, trois épidémies rappelant singulièrement le Béri-Béri ont éclaté à l'asile d'aliénés de Dublin. La première épi-

démie sévit pendant l'été et l'automne de 1894, il y eut 25 décès sur 174 cas; la deuxième épidémie eut lieu en août 1896; sur 116 cas il y eut 9 décès. Durant cette épidémie, on constata pour la première fois la contagion chez les infirmières, dont 7 furent atteintes. Enfin la troisième épidémie date de juin 1897 : sur 124 cas, il n'y eut qu'un seul décès.

S. Conolly Norman, Stoker, Smith et Manson admirent qu'il s'agissait de vrai Béri-Béri; aussi le gouvernement hollandais délégua-t-il MM. Verschrur et Van Ijsselesteijn dont le rapport est consigné dans le *Nederlandsch Tidschrift voor genesskünde* du 11 décembre 1897.

Après une étude clinique très approfondie, les médecins hollandais constatèrent de légères différences entre l'évolution de la maladie de Dublin et celle du vrai Béri-Béri. Cependant, la cause de cette épidémie étant aussi inconnue que celle du Béri-Béri indien, ils ne purent affirmer avec certitude que la polynévrite épidémique d'Irlande était de nature différente de celle de la polynévrite cinghalaise.

Comme à Sainte-Gemmes, la maladie a éclaté à Dublin dans un asile d'aliénés. Voici encore une épidémie américaine tout à fait semblable aux précédentes, qui s'est montrée dans l'asile d'aliénés de Tusculoosa (Alabama) en 1896. L'historien en a été le professeur Bondurant. Par les symptômes, par l'évolution de la maladie, par les planches photographiques qui accompagnent sa description, par les lésions anatomiques consistant en des polynévrites périphériques, avec altérations des cellules des cornes antérieures, l'épidémie américaine s'est montrée absolument semblable à celle de l'asile de Sainte-Gemmes.

Pathologie générale et expérimentale (Carré et Naud, éditeurs). (En collaboration avec le Professeur Podwyssotsky, d'Odessa.)

Cet ouvrage comprendra 3 volumes. Deux pour l'étude des *Processus généraux*, un pour la *Pathologie microbienne*.

Le *premier volume* des Processus généraux a paru. Voici le titre des chapitres : Histoire naturelle de la maladie. Hérédité. Atrophies. Dégénérescences. Concrétions. Gangrènes.

Le *second volume* (sous presse) comprend : les hypertrophies, les tumeurs, les régénérations, la pathologie de la circulation, du sang et de la lymphe, l'inflammation, la fièvre.

Le *troisième volume* est réservé à l'exposé de la pathologie microbienne.

Le programme de cet ouvrage est l'étude des processus pathologiques observés chez l'homme dans leurs causes, leurs lois, leurs désordres physiologiques et anatomiques envisagés au point de vue général, en laissant de côté par conséquent les particularités et les détails qui ressortissent en propre aux descriptions de la pathologie spéciale.

Pour la rédaction de cet ouvrage, nous avons demandé à la physiologie, à l'anatomie pathologique et à la clinique humaines d'une part, et, d'autre part, à la pathologie expérimentale et comparée, les données qui ont servi de base à nos descriptions.

TABLE DES MATIÈRES

SECTION I

SECTION II

B. — *Érysipèle.*

C. — *Choléra.*

D. — *Dysenterie.*

E. — *Aspergillose.*

F. — *Pneumo-entérite des porcs.*

G. — *Typhus exanthématique.*

H. — *Divers.*

SECTION III

SECTION IV

Paris. — Typ. Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints-Pères. — 40676.